FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1932 N° 38

Thèse présentée pour le Doctorat en médecine

PAR

Jean Gustave FRITZ

NÉ LE 1er OCTOBRE 1905 A STRASBOURG

LA RŒNTGENTHÉRAPIE DES CANCERS DU LARYNX

HISTORIQUE ET ÉTAT ACTUEL

Président: M. CANUYT, PROFESSEUR

IMPRIMERIE CH. HILLER, STRASBOURG
111—115, GRAND'RUE, 111—115
1932

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1932 N° 258

Thèse présentée pour le Doctorat en médecine

PAR

Jean Gustave FRITZ

NÉ LE 1er OCTOBRE 1905 A STRASBOURG

LA RŒNTGENTHÉRAPIE DES CANCERS DU LARYNX

HISTORIQUE ET ÉTAT ACTUEL

Président: M. CANUYT, PROFESSEUR

IMPRIMERIE CH. HILLER, STRASBOURG
111—115, GRAND'RUE, 111—115
1932

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM.	MERKLEN ✻ ✪ I.
Assesseur		NICLOUX ✻ ✪ I.

Professeurs

Embryologie	MM.	ANCEL ✻ ✪ I.
Anatomie		FORSTER ✻ ✪ I.
Histologie		BOUIN O. ✻ ✪ I.
Physiologie		SCHAEFFER ✪ I.
Physique biologique		VLÈS ✻ ✪ I.
Chimie biologique		NICLOUX ✻ ✪ I.
Anatomie pathologique		MASSON ✻ ✪ I.
Pharmacologie, Médecine expérimentale		SCHWARTZ ✪ I.
Hygiène, Bactériologie		BORREL C. ✻ ✪ I.
Médecine légale		CHAVIGNY C. ✻ ✪ I.
Clinique médicale		MERKLEN ✻ ✪ I. AMBARD ✻ ✪ I.
Clinique chirurgicale		LERICHE O. ✻ ✪ I. STOLZ ✻ ✪ I.
Clinique ophtalmologique		WEILL ✪ I.
Clinique dermatologique		PAUTRIER O. ✻ ✪ I.
Clinique psychiatrique		PFERSDORFF ✻ ✪ I.
Clinique neurologique		BARRÉ ✻ ✪ I.
Clinique gynécologique et accouchements		REEB ✪ I.
Clinique infantile		ROHMER ✻ ✪ I.
Clinique oto-rhino-laryngologique		CANUYT ✪ I.

Professeurs sans chaire :

MM.	ARON Max ✪ I.	MM.	FONTES ✪ A.
	BELLOCQ ✪ I.		GERY ✪ I.

Chargés de cours et Agrégés :

MM.	BENOIT ✪ A.	MM.	KREIS ✪ A.
	BLUM (Paul) O. ✻ ✪ I.		LARROUSSE ✪ A.
	GELMA ✪ I.		REISS
	GUNSETT ✻ ✪ A.		SIMON ✻ ✪ A.
	HANNS ✻ ✪ A.		SIMONIN ✻ ✪ A.
	HUMBERT ✻ ✪ A.		VAUCHER ✻ ✪ A.
	KAYSER		WEISS A.
	KELLER ✪ I.		

Chargés d'un cours complémentaire :

MM. A. BOECKEL ✻ ✪ A. MEYER M. ✪ A.
ROEDERER

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548008_0036

Serment d'Hippocrate.

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!

A ma grand'mère

A mes chers parents

en témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon affection filiale pour leur infini dévouement.

A ma sœur

A mon frère

A tous les miens et à mes amis

A Monsieur le Professeur Georges Canuyt

Directeur de la clinique oto-rhino-laryngologique de la Faculté de Médecine de Strasbourg

qui nous a fait le très grand honneur d'avoir accepté la présidence de notre thèse. Nous nous permettons de lui adresser nos respectueux remerciements.

A Monsieur le Docteur Gunsett

Chargé de Cours à la Faculté de Médecine de Strasbourg
Chevalier de la Légion d'Honneur

qui nous a inspiré le sujet de notre travail et guidé dans sa réalisation par ses précieux conseils et par sa bienveillance. Qu'il soit assuré de notre dévouement et de notre profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Géry

A Monsieur le Docteur Paul Blum

A tous mes maîtres
de la Faculté de médecine de Strasbourg

Le présent travail est destiné à exposer uniquement de façon aussi succinte et complète que possible la manière dont a évolué la roentgenthérapie des cancers du larynx.

Nous excluerons de ce travail la Curiethérapie qui demanderait à être traitée séparément et qui d'ailleurs ne joue plus dans le traitement du cancer du larynx un rôle prépondérant. Nous en excluerons également les méthodes chirurgicales du traitement du cancer du larynx, qui sont souvent employées soit seules, soit comme le préconise notre maître, M. le professeur CANUYT, en association avec les Rayons X.

Cette question sera d'ailleurs traitée dans une autre thèse intitulée : « Cancer endolaryngé et Laryngectomie partielle » qui sera soutenue par M. DAULL, interne à la Clinique oto-rhino-laryngologique de Strasbourg.

Notre travail inaugural aura donc pour but d'essayer de faire une mise au point de la **Rœntgenthérapie dans les cancers du larynx.**

INTRODUCTION.

La thérapeutique des tumeurs malignes du larynx présente actuellement un réel intérêt, non seulement au point de vue des méthodes de la radiothérapie moderne, mais encore parce que cette localisation de la maladie cancéreuse représente un des plus graves parmi les cancers humains.

D'un côté le traitement chirurgical — dont nous ne nous occuperons pas dans cette étude — a fait des progrès remarquables et enregistre actuellement de très beaux succès. D'un autre côté la radiothérapie de ces cancers a dans ces dernières années fait l'objet de nombreuses recherches et d'un nombre impressionnant de publications. La bibliographie que l'on trouvera à la fin de cette étude en fait foi. Les méthodes radiothérapiques ont été améliorées et perfectionnées grâce aux progrès que la roentgenthérapie a réalisés. Ce n'est d'ailleurs que de la radiothérapie que nous nous occuperons ici et plus spécialement de la roentgenthérapie du larynx, la curiethérapie étant laissée tout à fait en dehors de nos considérations.

Il nous a donc semblé utile de rassembler ces publications éparses, d'en extraire les parties essentielles en les analysant et en les résumant, et d'essayer surtout de présenter une vue d'ensemble de cette question, en nous basant enfin sur notre expérience personnelle. Chemin faisant nous aurons l'occasion de décrire les modifications auxquelles les progrès en radiologie et en radiothérapie nous ont amenés en général et les répercussions qu'elles ont eues sur le traitement des cancers.

PREMIÈRE PARTIE.

ÉVOLUTION DE LA RŒNTGENTHÉRAPIE EN GÉNÉRAL.

CHAPITRE I.

DÉVELOPPEMENT DE LA TECHNIQUE EN RŒNTGENTHÉRAPIE.

C'est de la fin de l'année 1895 que datent et la découverte par ROENTGEN des Rayons X et sa première communication concernant une nouvelle espèce de rayons. Au début de 1896 ROENTGEN exposa les détails de sa découverte et répéta devant la Société physico-médicale de Wurzbourg ses expériences qui eurent alors un retentissement mondial immédiat.

La découverte de ces rayons a donné naissance à une nouvelle branche de la physiothérapie, la Roentgen- ou Radiothérapie.

C'est au développement et au perfectionnement continuels de la Radiothérapie des cancers en général que nous allons consacrer la première partie de notre travail.

Quand nous aurons assisté à cette magnifique évolution, nous serons en état de mieux comprendre les étapes successives à travers lesquelles a passé la Roentgenthérapie dans le cas particulier des cancers du larynx.

La découverte de ROENTGEN ne tarda pas à se répandre rapidement dans tous les pays. En France ce fut le médecin DESPEIGNES qui le premier dans l'année même de cette découverte, eut recours aux Rayons X pour le traitement des cancers.

Depuis les communications scientifiques concernant les Rayons X et leurs propriétés physiques et biologiques se multiplièrent dans tous les pays.

Dès le début un fait curieux fut remarqué par plusieurs observateurs au cours d'examens radiologiques : quelques semaines après l'exposition aux Rayons X on constatait l'apparition d'un érythème cutané avec léger oedème, accompagné parfois de phénomènes inflammatoires plus violents, mais allant rarement jusqu'à la formation de vésicules ou d'ulcérations.

FREUND est, à Vienne, un des premiers à se servir des Rayons X dans un but thérapeutique, et, au cours de ses recherches, il constate que l'érythème cutané, la « brûlure de

Roentgen », s'accompagne d'une chute des poils et des cheveux, d'épilation passagère, au niveau des régions irradiées. Cependant sa première application thérapeutique dans un cas de naevus pilosus (dans le but d'obtenir lépilation) est suivie de lésions de la peau si graves que FREUND hésite à reprendre ses essais. C'est là le premier cas de radiodermite observé.

Néanmoins l'idée d'utiliser cette action si intense des Rayons X dans le but de traiter des dermatoses est lancée et fait son chemin, car de 1896 à 1900 les communications concernant le traitement des maladies de la peau par les Rayons X se suivent rapidement. En 1897 la radiothérapie de la peau est employée contre le lupus et l'hypertrichose, en 1898 elle s'attaque avec succès au psoriasis, au sycosis, au favus, à l'eczéma chronique, etc...

La radiothérapie des tumeurs malignes, des épithéliomas superficiels tout d'abord, débute à la même époque. C'est en 1899 que SJOGREN et STENBECK publient le premier cas d'épithélioma cutané traité avec succès. Depuis cette date l'emploi des Rayons X se répand d'avantage, mais c'est une radiothérapie primitive et purement empirique, sans aucune base expérimentale. C'est de cet âge héroïque de la Radiothérapie que datent aussi les premiers accidents thérapeutiques: ulcères roentgeniens, radiodermites de radiologues sont dus à la connaissance insuffisante tout aussi bien des effets nocifs que des ressources thérapeutiques de ce nouvel agent physique.

D'autre part, les résultats obtenus en médecine sont extrêmement variables: des résultats certains alternent avec des échecs complets que l'on n'arrive pas à s'expliquer, car on ignore tout des Rayons X, et leur action biologique, et même la manière rationnelle de s'en servir. Chacun irradie à sa façon, il n'existe pas encore de méthode qui fixe l'application la plus efficace et la plus sûre des Rayons X. — « On irradie à peu près comme on photographie » : le temps nécessaire à un examen radiologique est pris comme mesure approximative du temps d'irradiation; on soumet la peau à des séances d'irradiation durant tout aussi bien 5 minutes que 20 minutes, séances quotidiennes ou à intervalles réguliers plus ou moins longs et on arrête le traitement dès l'apparition d'un érythème. Pour y arriver il fallait un assez grand nombre de séances; celles-ci étaient éparpillées sur un nombre de jours assez variable. C'est ce qui se fait maintenant encore pour la radiothérapie de certaines maladies non cancéreuses. Mais on n'avait aucun moyen de contrôle pour évaluer la quantité, la qualité et l'intensité de l'irradiation fournie ainsi à l'organisme, et c'est ce qui explique les premiers échecs et encore le fait que lorsqu'on croyait administrer de petites doses, on était brusquement surpris par une réaction des plus violentes et des plus imprévues.

On attribuait ces variations dans les effets obtenus à des différences individuelles de sensibilité vis-à-vis des Rayons X

sans se rendre compte qu'elles étaient uniquement la conséquence d'une technique encore défectueuse.

En 1900 nous nous trouvons donc en présence d'une radiothérapie « primitive, dépourvue de tout moyen de dosage, de tout instrument capable de mesurer au double point de vue qualitatif et quantitatif les rayons invisibles, de nature encore inconnue, plus ou moins pénétrants. Cette thérapeutique tente à l'aveugle l'action de ces rayons sur les lésions les plus diverses; elle marche à l'aventure et ne s'avance qu'à tâtons comme dans les ténèbres ». (BECLERE.)

Ces temps d'incertitude cessent entre 1902 et 1904 grâce à l'apparition du chromoradiomètre de Holzknecht qui est suivi de près de l'introduction de la pastille de Sabouraud, qui rendent un service d'importance incomparable. La radiothérapie devient, grâce à la dosimétrie ainsi créée, une méthode sûre et avant tout plus pratique. HOLZKNECHT crée l'unité H; elle correspond à la quantité de Rayons X qui, appliquée à la peau normale d'adulte, produit l'apparition d'une réaction visible. La teinte B de la pastille de SABOURAUD correspond à 5 H reçus sur la peau. Cette unité H s'est maintenue longtemps, surtout pour les mesures en dermatologie.

De 1901 à 1903 les recherches sur les Rayons X se poursuivent activement. — En 1903 PERTHES, en publiant son travail biologique fondamental sur les Rayons X : «Ueber den Einfluss der X-Strahlen auf Epithelgewebe, insbesondere auf das Carzinom» insiste un des premiers sur l'action en profondeur des Rayons X et sur la modification qu'ils entraînent dans les tissus épithéliaux et au niveau de certaines tumeurs.

Jusqu'à présent on n'avait étudié l'action biologique des Rayons X que sur la peau. HOLZKNECHT avait noté les différents degrés de radiodermite.

Aussi la surprise est-elle grande quand d'autres auteurs annoncent l'action des Rayons X sur des organes profondément situés. C'est ainsi qu'en irradiant la région de la rate, on arrive à guérir des leucémies.

Dans les années qui suivent, on commence à connaître successivement les altérations produites par les Rayons X sur les testicules en 1903, sur l'ovaire ensuite et sur le sang en 1905.

« Désormais les médecins peuvent mesurer et doser la quantité de rayons, qu'on veut faire pénétrer dans telle ou telle région, comme dans la thérapeutique courante. »

En 1905, DARIER, au congrès international de dermatologie de Berlin, distingue les néoplasmes baso-cellulaires sensibles des spino-cellulaires résistants. Il ne conseille les Rayons X que pour les premiers.

Pendant toute cette période de début et de tâtonnements, les radiologistes ne disposent le plus souvent que d'appareils assez primitifs, de faible puissance et à rendement restreint.

Aussi leurs résultats sont-ils modestes; ils sont bons pour les néoplasmes cutanés pour lesquels on publie des séries satisfaisantes. Mais, trop souvent, médecins et malades subissent de grosses déceptions par suite de la fréquence de l'apparition de récidives.

Jusqu'à cette époque on ne savait encore rien sur la nature exacte des Rayons X. Ce n'est que depuis 1912 que l'on sait que les Rayons X et le Rayonnement γ du Radium font partie, comme la lumière, de la gamme des ondes électromagnétiques qui ne se distinguent entre elles que par leurs longueurs d'ondes.

Vers 1910, la radiothérapie qui, grâce aux nombreux échecs, piétinait sur place et était arrivée à un point mort, se relève brusquement et prend un nouvel essor, à la suite des résultats satisfaisants obtenus en gynécologie dans le traitement des fibromes surtout, ainsi que dans le traitement par les Rayons X de certaines affections tuberculeuses. C'est à l'emploi de plus en plus fréquent de filtres que les résultats thérapeutiques doivent cette amélioration notable. Ce sont au début des filtres en aluminium, assez minces, d'une épaisseur de 0,5—1 millimètre et qui ne dépassent qu'exceptionnellement 2 millimètres dont on se sert au début. Ces filtres servent, comme on le sait, à rendre plus homogènes les doses reçues par les différentes couches de tissus, étant donné que par les rayons non filtrés, les couches superficielles recevaient une dose trop élevée en comparaison des couches profondes. Cependant ces filtres sont insuffisants pour mener à bien le traitement de lésions profondément situées, surtout lorsqu'il s'agit de lésions cancéreuses, car on n'arrive pas à leur appliquer une dose suffisante pour leur guérison, sans léser gravement la peau et déterminer ainsi des radiodermites.

C'est alors que REGAUD eut l'idée et le grand mérite d'introduire l'emploi de filtres plus épais, de 3, 4 et même 5 millimètres d'aluminium. Il améliorait ainsi la répartition des doses dans les différentes couches de tissus superposés.

Avec NOGIER (19) il publia en 1913 une importante étude sur les Rayons X fortement filtrés. Il montre dès cette époque que l'effet biologique des Rayons X filtrés de cette façon diffère donc sensiblement de celui obtenu grâce aux rayons peu et même non filtrés.

REGAUD et NOGIER, en appliquant sur la peau une dose de 20—22 H, avec un filtre de 4 milimètres d'aluminium, n'obtiennent qu'un «érythème suivi de la chute de l'épiderme et pas de lésion du derme, suivie d'une réparation rapide et complète». Ils donnent à cette réaction observée pour la première fois par eux le nom de **radioépidermite.** Au contraire, en appliquant la même dose sur la peau sans filtre, ils observent une radiodermite ulcéreuse typique avec nécrose très grave.

En se basant sur ces constatations biologiques, ils arrivent à proposer, pour le traitement des néoplasmes cutanés une méthode consistant à leur appliquer une dose de 20 H. de rayons filtrés par 4 ou 5 millimètres d'aluminium. Cette dose de 20 H est appliquée, comme on en avait l'habitude jusqu'à présent, en une seule séance. Parmi les publications de l'époque, nous trouvons M. le Dr. GUNSETT (7) publier en 1915 une série d'épithéliomas de la peau traités et guéris par la technique de Regaud et Nogier, en appliquant également 20-25 H, en une séance, avec un filtre de 4 millimètres d'aluminium.

On se servit également de ces filtres pour la roentgenthérapie profonde. On s'efforça d'obtenir un meilleur rendement encore en employant des filtres plus épais allant jusqu'à 11 millimètres d'aluminium. A partir de ce moment les filtres de plus en plus épais se répandent en radiothérapie profonde. En 1914 on commence à ce servir en Allemagne de filtres en métal lourd: zinc et cuivre.

En plus des appareils à tension très élevée permettent des actions en profondeur déjà plus considérables. Les radiologistes ne cessent de perfectionner leurs méthodes et leur technique.

C'est alors qu'apparaît, en 1913, entre autres une méthode qui a eu une influence considérable sur la roentgenthérapie profonde, surtout allemande; cette influence a duré pendant une quinzaine d'années, jusqu'il y a un ou deux ans environ. C'est à SEITZ et WINTZ que nous la devons; ils introduisirent, alors, dans la pratique courante, le filtre de cuivre de 1/2 millimètre d'épaisseur.

Pour la radiologie profonde ces deux auteurs remplacent, dans leur méthode, l'unité H courante par une nouvelle unité purement biologique basée sur la production de l'érythème cutané au cours de l'irradiation.

SEITZ et WINTZ définissent ainsi leur unité: c'est une dose de Rayons X filtrée par 0,5 millimètres de cuivre qui, après 8 jours produit un érythème cutané léger, suivi lui-même 4 semaines plus tard par une pigmentation de la peau au niveau de l'irradiation.

Cette nouvelle unité porte le nom de dose d'érythème cutané bénin; c'est la **„Hauteinheitsdosis"** des auteurs allemands, désignée par les lettres HED.

En même temps ils introduisent en radiothérapie du cancer leur **„Carcinomdosis"** qui devait d'après ces auteurs, guérir chaque cancer. Cette dose devant être égale à 90 à 110 %, la dose-érythème, SEITZ et WINTZ définissent encore la dose stérilisante pour l'ovaire à 30 % de HED, et la dose sarcomicide à 60—70 % de la HED. Leur dose cancéricide était donc légèrement supérieure à la dose-érythème.

Il était de rigueur de donner la dose cancéricide en un temps aussi court que possible et cela en une seule séance le

plus souvent. Il était surtout défendu d'éparpiller cette dose en de petites fractions répétées, méthode tout au plus permise pour le traitement d'altérations non cancéreuses.

Les auteurs allemands croyaient avoir trouvé dans la dose cancéricide et dans son application en dose massive, le moyen qui devait nécessairement détruire chaque cancer. Pour SEITZ et WINTZ, il ne devait y avoir qu'une seule et même dose cancéricide pour tuer tous les épithéliomas. La difficulté consistait uniquement à réaliser les conditions physiques nécessaires pour que toutes les parties du cancer puissent absorber uniformément cette dose. On admettait couramment que, lorsqu'un cancer ne guérissait pas, la cause en était l'impossibilité purement physique dans laquelle on se trouvait pour lui faire absorber cette dose de manière idéale.

A partir de ce moment, les radiothérapeutes allemands concentrent tous leurs efforts sur l'amélioration essentiellement physique des conditions d'application de la HED. L'appareillage de production de Rayons X plus perfectionné et plus puissant, passant de 150.000 KV à 200.000 KV, ainsi que le remplacement des anciens tubes à gaz par des tubes de Coolidge plus résistants et surtout plus précis, des méthodes de dosage en profondeur plus perfectionnées doivent faciliter grandement les moyens d'appliquer la dose cancéricide. Ils créèrent ainsi à la radiothérapie une base scientifique solide, mais qui avait le défaut d'être purement physique, et qui négligeait ou semblait ignorer complètement le rôle important que la biologie joue dans le traitement radiothérapique des cancers.

C'est cette absence de base biologique en roentgenthérapie profonde qui est une des causes certaines des échecs qui remplacèrent bientôt les grands espoirs conçus sur cette méthode.

D'ailleurs même les bases physiques de cette technique étaient beaucoup moins précises que ne le croyaient les auteurs allemands. Les calculs les plus subtils de la dose profonde étaient en effet basés, comme nous l'avons dit, sur l'unité purement biologique de la dose-érythème. Or, la dose-érythème est une réaction biologique soumise à des variations très importantes. C'est ainsi qu'en comparant entre eux et en les mesurant à l'aide d'appareils ionométriques étalonnés en unités absolues,*) on a pu se rendre compte qu'il y a fréquemment des écarts de l'ordre de grandeur de 30 à 50 % entre les doses-érythèmes appliquées dans les différents centres allemands de radiologie.

Il est superflu d'insister sur la valeur d'une unité qui présente des variations aussi considérables. « Jamais acceptée en France, cette unité sera également délaissée en Allemagne et

---

*) L'unité absolue électrostatique allemande = r allemand (définie en 1924 par Behnken et modifiée au Congrès international de Stockholm en 1928) diffère sensiblement de l'unité R française créée en 1921 par Solomon: 1 r all. = 2,2 R. fr.

remplacée par des unités d'ordre physique basées actuellement toutes sur l'ionisation de l'air et mesurées à l'aide de ionamètres. »

Comme nous l'avons dit, les résultats thérapeutiques ne correspondent pas aux espoirs conçus sur ces méthodes. C'est ainsi que SCHINZ (27) affirme, récemment, qu'il n'a jamais réussi à faire disparaître un cancer par cette méthode et BECLERE de s'exprimer ainsi : « On sait combien fut regrettable le choix, comme unités biologiques, de l'érythème cutané, simple symptôme, d'ailleurs irrégulier, variable, difficilement mesurable, dû à la dilatation temporaire des capillaires sanguins, et non lésion définie, de constatation simple et sûre. C'est en unités physiques et non biologiques qu'il est nécessaire d'exprimer les doses de Rayons X. »

Ce n'est que ces toutes dernières années que les radiothérapeutes allemands ont commencé à se rendre compte des avantages d'une méthode née en France dont la mise au point avait été poussée fort en avant pendant 15 années qui ont suivi la grande guerre, méthode dont les auteurs allemands ont semblé longtemps ignorer ou méconnaître la portée et la valeur.

Pendant que l'intérêt des radiologues se concentrait en Allemagne sur le perfectionnement technique et physique des méthodes d'application de la dose cancéricide en profondeur et cela toujours en application courte et massive, en France au contraire, l'évolution de la Roentgenthérapie suivait une autre voie.

Tout d'abord nous voyons que la conception de l'unité de la dose érythème et de la dose cancéricide n'y pénètrent pour ainsi dire jamais.

Dans les premières années qui suivirent la guerre, la plupart des radiologues français traitaient le cancer en donnant des doses de rayons X moyennement pénétrants de 120—130.000 volts et toujours filtrés à travers quelques millimètres d'aluminium. Ces doses étaient espacées de 2, 3 ou 4 semaines. C'était une très mauvaise méthode. On sait en effet, grâce à DELBET (1914), et aussi à REGAUD et NOGIER, que des traitements répétés se montrent dans le traitement du cancer de moins en moins efficaces, tandis que la friabilité des tissus normaux augmente de plus en plus.

Cette inefficacité paraît témoigner, d'après DELBET, d'une « radio-vaccination ou radio-immunisation » des cellules contre le cancer. Mme S. LABORDE (13) remplace cette notion de radio-vaccination ou immunisation par l'expression de radiorésistance acquise. « Celle-ci est une des causes les plus importantes des échecs notés dans la radiothérapie de certains cancers et peut devenir un obstacle absolu à la guérison. » Il en résulte d'ailleurs la règle générale en cancérothérapie qu'un traitement une première fois insuffisant ne peut être rarement repris avec succès, et que si l'on veut

forcer la guérison par des irradiations répétées ultérieurement, on ne fera que des radiodermites si on excède les doses licites, mais on ne guérira pas le cancer.

D'un autre côté, ce n'est qu'en 1921 à peu près que les appareils à rayons très pénétrants de 200.000 volts furent introduits en France ; en même temps les filtres de cuivre, au début surtout de 0,5 à 1 millimètre d'épaisseur, s'y répandirent. La radiothérapie profonde ne date en France que de cette époque.

Mais au lieu d'appliquer en radiothérapie profonde les doses de cancérothérapie en une seule fois, comme en Allemagne, on procéda au contraire d'emblée en France en fractionnant et en répartissant la dose sur une série de jours.

REGAUD a procédé ainsi dès 1919 et 1920 en échelonnant les traitements sur une durée totale de 10, 15 et 25 jours avec des temps d'irradiation effective de 15—20 heures et plus, au moyen d'un rayonnement filtré par 10—12 millimètres d'aluminium d'abord, puis en 1921 et 1922 par 1 millimètre, 1,5 et 2 millimètres de zinc ou de cuivre pour les tensions de 180—200 KV.

A Strasbourg, le Dr. GUNSETT, après quelque temps d'essais qu'il fit avec la dose massive donnée dans un temps court selon Seitz et Wintz et qui lui montra la non-efficacité de cette méthode, l'abandonne rapidement et définitivement. Il fractionna dès 1922 la dose totale que devait absorber un cancer en répartissant ces fractions sur 15 à 30 jours avec des durées totales d'application de 30 heures et plus et en employant au début 1 millimètre de cuivre comme filtre avec des tensions de 200 KV.

Nous donnerons plus loin des exemples des traitements de cette époque pour le cancer du larynx, qui montreront la méthode de fractionnement employée dès 1922 au centre anticancéreux de Strasbourg.

En agissant ainsi, M. le Dr. GUNSETT se laissait guider par le fait bien connu par tous les radiologistes que, pour obtenir sur la peau l'effet épilatoire, il faut une dose totale plus grande, si on la répartit sur plusieurs jours que si on veut obtenir le même effet en une seule application. Cela veut dire que la peau supporte une dose plus élevée si on fait des applications fractionnées que si on opère en séance unique ; sa tolérance envers la peau augmente.

Ce phénomène était connnu depuis que l'on a fait de l'épilation dans la thérapie des teignes, c'est à dire dès le début de la roentgenthérapie. On savait dès cette époque que si l'on obtenait l'effet d'épilation avec 5 H en opérant en une séance, il fallait une dose plus élevée (7—8 H) si l'on appliquait tous les jours 1 H seulement.

KROENIG et FRIEDRICH étudièrent cette question de plus près en 1918 et trouvèrent qu'un érythème cutané, obtenu par une même dose à intensité élevée en un temps court, était

plus intense qu'un érythème obtenu par cette même dose, mais appliquée en un temps plus long à intensité réduite. Plus on allongera le temps d'application, et plus on augmentera le nombre de jours sur lesquels on fractionnera la dose choisie, plus la tolérance de la peau sera augmentée également.

En expérimentant sur la peau humaine, le Dr. GUNSETT a obtenu la réaction épidermicide de REGAUD avec la dose de 1.600 r internationaux, en employant un filtre de 2 mm. de cuivre avec une intensité de 3 MA, une tension de 200 KV, en applications courtes de 82 minutes de durée, réparties sur 24 heures.

Déjà en étalant cette même dose sur 4 jours par fractions de 500 r, la réaction épidermicide n'a plus pu être obtenue.

On sait maintenant, depuis les travaux de COUTARD, de BORAK et d'après l'expérience clinique journalière qu'il faut 4.500—5.000—6.000 r internationaux dans les mêmes conditions, si on fait un fractionnement sur 18—30 jours.*)

Cette augmentation de la tolérance de la peau a en cancérothérapie une conséquence très importante, précisément celle sur laquelle M. GUNSETT s'était basé en 1922 en commençant à se servir de la technique du fractionnement. Elle permet en effet de faire parvenir à travers la peau et de faire absorber par un cancer profond une dose beaucoup plus importante en fractionnant une dose qu'en l'appliquant en dose unique en un temps court.

En même temps, on s'était aperçu rapidement que le fractionnement de la dose était une méthode beaucoup moins traumatisante pour le malade que l'application de rayons X à dose massive et unique. La répercussion sur l'état général d'un traitement massif et court était toujours extrêmement grave. Le mal des rayons très intense (le Roentgenkater des Allemands), l'anémie et la leucopénie consécutive étaient souvent tels qu'on était obligé d'avoir recours à des transfusions de sang.

Rien de tel n'arrivait lorsqu'on fractionnait la dose. Le mal des rayons était beaucoup moins fort, beaucoup plus tolérable. Certes il y a des malades qui ont encore des nausées et des vomissements, mais en général ces symptômes sont beaucoup moins graves que lors du traitement à dose unique.

---

*) REMARQUE : Il est certainement encore prématuré de vouloir exprimer par des chiffres l'augmentation de la tolérance de la peau par le fractionnement en comparaison de la dose unique ainsi que l'a essayé Miescher (16) qui, en expérimentant sur la peau du lapin, a trouvé pour un fractionnement sur 3 jours une augmentation de 1,8 : 1 et pour un fractionnement sur 30 jours une augmentation de 3 : 1 en comparaison de la dose unique.

Gunsett et Meyer (8) ont obtenu l'épilation complète avec alopécie définitive chez le lapin avec 2.500 r en application unique, mais il leur fallait 5.000 r pour l'obtenir, en fractionnant sur 24 jours en doses de 415 r appliqués tous les 2 jours.

Nous avons vu précédemment comment réagit la peau sur une dose fractionnée en comparaison avec une dose unique : une même dose produit sur la peau une réaction biologique inférieure, si elle est appliquée en fractions que si elle l'est en une fois. Béclère a noté cette manière de la peau de se comporter vis-à-vis du fractionnement, en disant que « *la peau cumule avec perte* ». Or, tous les tissus ne se comportent pas de la même manière ; en particulier le testicule cumule sans perte, c'est-à-dire que l'effet biologique d'une même dose appliquée en fractions sur le testicule n'est pas diminué en comparaison de la dose unique.

C'est surtout à REGAUD que nous devons cette notion qui est également capitale en ce qui concerne le cancer.*) En 1922 il publie ses expériences devenues célèbres sur le testicule du bélier. Il avait choisi le testicule comme test d'expérience parce que, dit-il, « les conditions de son fonctionnement histo-physiologique sont comparables à celles qu'on observe dans certains néoplasmes notamment dans les épithéliomas épidermoïdes ».

Partant d'une couche de cellules, les spermatogonies de lignées cellulaires successives aboutissent finalement à la graduation des spermatozoïdes. Ce tissu a, d'après la conception de REGAUD, une grande analogie avec le tissu cancéreux qui est également constitué par des lignées cellulaires qui se reproduisent, il est vrai, d'une manière indéfinie, mais prennent leur point de départ également d'une souche cellulaire commune.

Pour ses expériences sur le bélier, REGAUD s'est tout d'abord servi du Radium en faisant de la radium-puncture du testicule; une première fois à dose élevée en application massive et courte, il n'obtient pas la stérilisation du testicule, malgré une nécrose partielle de l'organe. Par contre, il obtient une stérilisation complète du testicule sans nécrose en faisant de la radium-puncture à dose beaucoup plus petite, mais en l'étalant sur 28 jours.

Ces expériences firent grand bruit et démontrèrent l'importance du facteur temps dans les traitements radiothérapiques, surtout en ce qui concerne les cancers. Elles engagèrent d'autres chercheurs à étudier de plus près cette question.

SCHINZ et SLOTOPOLSKY (28), entre autres, confirmèrent les résultats de REGAUD en expérimentant à l'aide de doses fractionnées de Rayons X sur le testicule du lapin.

---

*) REMARQUE : Regaud semble avoir eu un précurseur pour conseiller l'emploi de doses fractionnées pour le traitement des cancers du larynx. Dawson Turner (35), en effet, est d'avis que de petites doses de Radium étalées sur un temps plus long sont plus rationnelles et plus efficaces que de grandes doses appliquées en une fois. C'est précisément l'action du Radium, répartie sur un laps de temps plus long qui doit, à son avis, offrir une plus grande sûreté de destruction définitive des cellules cancéreuses.

Cependant ultérieurement REGAUD revint sur ses premières expériences qui étaient « peut-être entachées de certaines erreurs imputables à la technique traumatisante qui fut employée et à la survie insuffisante des organes après l'irradiation ».

Il reprit avec FERROUX (21) l'étude de l'action des doses fractionnées sur le testicule du lapin, en se servant cette fois de Rayons X et non du Radium.

Il montra d'abord en 1927 qu'il était « impossible d'obtenir par une irradiation unique la stérilisation complète des testicules chez le lapin, à moins de déterminer des radiolésions graves des téguments ».

Par le fractionnement par contre, le seuil des lésions graves des téguments monte d'une manière importante de 4.000 à 4.400 R-Solomon pour l'application unique et massive, à 6.200 R-Solomon pour l'application fractionnée,*) tandis que le seuil de stérilisation de l'épithélioma séminal ne s'élève pas parallèlement à celui de la radionécrose lorsqu'on fractionne sur 4 à 9 jours et semble s'élever légèrement si on porte l'étalement à une durée de 15—33 jours.**)

Quoi qu'il en soit, il résulte de ces expériences le fait certain et bien établi sur des bases solides, que le tissu cutané et le tissu séminal se comportent différemment envers un traitement aux Rayons X appliqués par fractions, et il en résulte qu'il est possible, par le fractionnement et l'étalement de la dose dans le temps, de détruire aisément, ainsi, toute la spermatogonie sans produire aucune radiolésion sérieuse de la peau.

Le même phénomène constaté expérimentalement sur le testicule se constate également sur les cancers, du moins sur les cancers pavimentaux épidermoïdes à siège profond (bouche, pharynx, larynx, col utérin).

L'efficacité des Rayons X sur ces tumeurs est très loin de diminuer par le fractionnement et l'allongement du temps du traitement, dans la même proportion que les symptômes généraux et la réaction locale. Par cet artifice, on agrandit au contraire l'intervalle entre la radiosensibilité des tissus généraux, d'une part, et du tissu néoplastique de l'autre (REGAUD).

Il est d'ailleurs certain que cet allongement du traitement dans le temps ne doit pas être exagéré et COUTARD a parfaitement raison s'il fixe la durée de 5 à 6 semaines comme limite qui ne doit pas être dépassée. M. le Dr. GUNSETT ne

---

*) D'après les expériences faites par J. Meyer (8) au centre anticancéreux de Strasbourg même de 2500 r (dose unique) à 5000 r (en dose fractionnée) donc du double.

**) Cette discordance entre le comportement de la peau et du testicule s'est retrouvée également dans les expériences citées à la remarque précédente.

dépasse jamais 30 jours pour les cancers bucco-pharyngés et ceux du larynx; le traitement n'est prolongé au-delà de cette limite de 5 à 6 semaines que dans les cancers de l'utérus lorsqu'on fait un traitement combiné de Curie et de Roentgenthérapie.

* * *

Les auteurs allemands ont tous adopté la méthode des doses fractionnées et étalées et la plupart d'entre eux suivent actuellement la méthode indiquée par COUTARD.

„ D'après ce que nous avons vu tout à l'heure, COUTARD distribue, pour obtenir sur la peau la dose épidermicide, 4.500 à 5.000 *r* internationaux (= 9.000 à 11.000 R) sur dix jours à raison de deux séances quotidiennes d'une heure chacune, et à la distance focale de 50 centimètres.

Ces séances prolongées ont fait dire à l'auteur viennois BORAK (42) qui est un de ceux qui a le plus contribué à faire connaître cette méthode à l'étranger:

« La méthode de COUTARD, dans sa forme originale, demande des temps d'irradiation si longs et elle est si dispendieuse qu'elle ne peut être effectuée dans le monde entier que dans quelques rares instituts. »

Et cet auteur conseille de traiter les cancers par fractionnement *simple* à *séances non prolongées*, en donnant, sur un champ, des doses même plus fortes que COUTARD, jusqu'à 6.500 *r* internationaux = 13.000 R SOLOMON, mais à 30 à 45 centimètres de distance, sous 3 à 4 MA, 180 kV, avec un filtre de 0,5 millimètre de cuivre et, ce qui est le plus important, une intensité de 20 r = 40 R par minute. Ce sont des séances de quinze minutes de durée si l'on applique 300 *r* = 600 R par séance, et il en résulte une durée totale de trois heures et trente-six minutes pour 4.500 *r* (9.000 R) et de cinq heures dix-huit minutes pour 6.500 *r* (13.000 R).

Il s'agit là d'une technique totalement différente de celle que préconise COUTARD: intensité élevée, 20 *r* (= 44 R) par minute; durée par séance et par jour, quinze minutes; durée totale très courte de trois heures trente-six minutes *chez BORAK*. — Intensité réduite, 4 r (= 8,8 R) par minute; durée journalière, deux heures par jour; durée totale, trente heures en moyenne *chez COUTARD*. — 3 à 6 r (6 à 12 R) par minute; durée journalière: une heure; durée totale, douze à vingt heures *dans l'ancienne technique du Dr. GUNSETT.*"

Cette technique que préconise maintenant BORAK a été expérimentée de 1927 à 1929 par notre maître, M. le Docteur GUNSETT, bien avant la publication de l'auteur viennois. Nous en citerons des exemples quand nous parlerons du traitement des cancers du larynx au centre anticancéreux de Strasbourg.

* * *

En résumé, la méthode du fractionnement de la dose et de l'allongement du temps de son application qui maintenant est couramment employée dans la radiothérapie des cancers et que M. le Dr. GUNSETT a employée à Strasbourg dès 1922, est fondée sur des bases scientifiques solides.

Son efficacité s'exprime en premier lieu par l'augmentation de la tolérance de la peau envers les Rayons X lorsqu'ils sont appliqués en dose fractionnée et étalée sur une série de jours. Ceci permet de faire absorber à un cancer profond une dose beaucoup plus forte sans que la peau en soit lésée, comme cela est la règle avec la dose unique.

REGAUD et son école ont prouvé en outre que le fractionnement et l'allongement du temps ne diminuent pas l'efficacité biologique d'une dose de Rayons X appliquée sur le testicule ou le cancer dans la même proportion qu'il ne la diminue sur la peau. D'où élargissement de l'intervalle utilisable en radiothérapie entre la radiosensibilité de la peau et celle du cancer.

CHAPITRE II.

DE LA RADIOSENSIBILITÉ EN GÉNÉRAL.

Au cours des pages qui précèdent nous avons eu l'occasion, à plusieurs reprises, de parler d'une sensibilité spéciale de certains tissus et de certaines tumeurs vis-à-vis des Rayons X. Il est peut-être utile de rappeler quelques notions de radiosensibilité en général et de radiosensibilité des tumeurs malignes en particulier.

Tous les tissus ne réagissent pas de la même façon lorsqu'on les irradie. Toute cellule vivante est sensible au rayonnement, mais cette sensibilité varie en plus ou en moins suivant sa constitution fondamentale. Il en résulte qu'en irradiant un tissu qui est toujours composé de plusieurs variétés de cellules ayant chacune sa sensibilité propre, on aura également des différences dans les effets destructeurs réalisés.

C'est donc au niveau des cellules qu'il faut rechercher l'effet des Rayons X.

Les causes profondes de la radiosensibilité des cellules et le mécanisme intime de l'action des radiations nous échappent encore en grande partie.

Toutefois, une des causes de la fragilité de certaines espèces de cellules est connue depuis assez longtemps déjà. BOHN, en 1903, montre le premier la sensibilité spéciale des cellules jeunes et la fragilité de leurs noyaux.

Ce sont ensuite BERGONIE et TRIBONDEAU qui, en prenant comme base leurs recherches expérimentales, ont formulé la loi qui régit l'action des radiations sur les tissus et leurs cellules et qui donne une explication pratique de nombreux points obscurs de la radiosensibilité des cellules et de la cause des différences de radiosensibilité.

Cette loi énoncée par leurs auteurs, en 1907, pour les Rayons X, est également applicable au Radium.

Voici la loi bien connue de tous les biologistes:

Les Rayons X agissent sur les cellules avec d'autant plus d'intensité que:

1) l'activité reproductrice de la cellule est plus grande;
2) leur devenir karyokinétique est plus long;
3) leur morphologie et leur fonction sont moins définitivement fixées.

Cette loi telle qu'elle fut définie, a servi longtemps de base fondamentale à toute la radiothérapie. Mais elle a depuis dû subir l'assaut du temps et surtout celui des progrès réalisés en cancérologie. Si l'ancienne loi que BERGONIE et TRIBONDEAU énoncèrent en 1907 n'est plus acceptée de nos jours d'une manière aussi absolue et dans son ensemble comme autrefois, c'est encore en grande partie à REGAUD, ROUSSY, Mme LABORDE et à leurs collaborateurs que nous le devons.

On sait que les différents tissus normaux et ceux des tumeurs malignes se comportent de manière fort diverses vis-à-vis des Rayons X,*) selon la nature des cellules qui constituent ces tissus et l'on sait aussi que la radiosensibilité est surtout fonction de l'activité reproductrice des espèces cellulaires. Cette activité reproductrice se trouve par exemple dans les cellules-souches qui sont ou bien confinées dans la couche génératrice de l'épiderme, de l'épithéliomum séminal et de certains épithéliomas épidermoïdes, ou bien mélangées aux autres cellules d'un tissu à reproduction continuelle (tissu hémopoïétique) ou dans de nombreux tissus cancéreux (REGAUD). Pour détruire ces tissus par les Rayons X, il faut en stériliser les cellules-souches.

Par contre les cellules douées de propriété de sécrétion seraient radioréfractaires, c'est-à-dire plus ou moins insensibles à l'action des Rayons X. D'après PRENANT, le développement de la fonction de sécrétion va d'ailleurs généralement de pair avec la cessation de l'activité reproductrice. Cela explique l'insensibilité aux Rayons des adénocarcinomes, surtout de ceux de l'intestin.

Toute radiothérapie se base sur l'utilisation d'inégalités dans la radiosensibilité des tissus normaux et des tissus néophasiques. Elle veut détruire les cellules cancéreuses, surtout les cellules-souches, tout en ménageant assez les tissus normaux pour que l'irradiation n'y détermine aucune lésion grave. Il faut donc, pour que la radiothérapie soit possible, qu'il existe un écart entre la radiosensibilité de la tumeur et celle des tissus normaux.

Dans ces conditions trois cas peuvent se présenter:

1) l'écart entre la radiosensibilité de la tumeur et des tissus normaux est grand,
2) cet écart est petit ou nul,
3) les tissus normaux sont nettement plus sensibles que le cancer.

1) *Cet écart est grand*, le cancer est beaucoup plus radiosensible que son entourage. Dans ce cas la tumeur peut disparaître par la radiothérapie que l'on nomme élective, sans lésion aucune de la peau et des tissus qui entourent le can-

*) Tout ce qui suit se rapporte surtout aux Rayons X pénétrants et fortement filtrés.

cer. Exemple de tumeurs ultra sensibles: les lymphosarcomes, les tumeurs de la trame réticulaire (réticulo-endothéliomes), les séminomes, les myomes, le mycosis fungoïde, etc.

2) Si par contre *cet écart est petit* et très réduit, le cancer a à peu près la même sensibilité que la peau ou les tissus environnants. La radiothérapie de ces cas est alors indiquée, mais avec une dose qui ne détruit que *temporairement* les cellules normales de l'épiderme ou celles de certaines muqueuses. Dans cette catégorie, entrent les épithéliomas pavimentaux stratifiés baso-cellulaires et spino-cellulaires purs, mixtes ou atypiques, certains chondro et ostéosarcomes sensibles, les gliomes afibrillaires et à petites cellules, les épithéliomas de l'hypophyse et du troisième ventricule.

Il y a d'ailleurs dans chaque groupe, dans les spinocellulaires ou dans les baso-cellulaires, des cas qui sont souvent plus ou moins sensibles, malgré une image histologique absolument pareille, sans que nous connaissions les raisons de ces différences.

3) Mais si le *cancer est moins sensible que la peau*, on se trouve en présence de cas dits radiorésistants. Leur traitement par la radiothérapie est impossible ou au moins très difficile. Il faut en effet pour leur destruction des doses telles que les cellules normales ne pourraient plus se régénérer. Dans cette catégorie entrent les tumeurs constituées par des cellules à fonction sécrétoire, les adénosarcomes du rein surtout, les épithéliomas cylindriques (bien que parmi ceux qui sont localisés au col de l'utérus et au rectum, on en trouve quelquefois d'assez sensibles), les sarcomes fuso-cellulaires, certains ostéo-sarcomes, les gliomes à cellules fusiformes ou astrocytaires, les adamantinomes, les mélanomes, les naevocarcinomes, les cancers épithéliaux du rein, les cancers dysembryoplasiques (branchlomes, cancers wolffiens), etc....

Or, il serait capital de pouvoir agrandir l'écart entre les radiosensibilités, d'augmenter la radiosensibilité des tumeurs et de diminuer la radiosensibilité des tissus normaux qui les environnent, de manière à créer ainsi un intervalle utilisable des radiosensibilités.

C'est ainsi que SCHWARTZ (30) a essayé de *désensibiliser la peau* par l'anémie produite en la comprimant, REICHER et LENTZ par l'adrénaline, BÜRSTENBINDER par l'alcalinisation du sang, MULLER par la haute fréquence et la diathermie. D'autres (BLAIR, BELL, WOOD, IONA, etc.) ont essayé de *sensibiliser les tumeurs* par l'introduction de métaux lourds dans la tumeur qui, au moment de l'absorption des Rayons X, produiraient un rayonnement secondaire efficace. Bien d'autres procédés ont encore été préconisés depuis, mais tous ces procédés ont été complètement abandonnés actuellement.

Le *seul moyen* que nous possédions de nos jours pour augmenter l'écart ou l'intervalle utilisable en radiothérapie entre la radiosensibilité de la peau et celle du cancer, c'est l'application des Rayons X en doses étalées dans le temps. Nous l'avons suffisamment exposé au chapitre précédent et ne reviendrons plus sur cette question.

Il est encore utile de savoir qu'un cancer assez radiosensible de nature peut être rendu réfractaire par la présence d'une infection concomitante ou surajoutée à ce cancer. Cela est tout aussi important pour le cancer de l'utérus que pour ceux du larynx et de la bouche.

D'après ROUSSY et Mme LABORDE l'état de la réaction du stroma serait également d'une influence prépondérante dans la radiosensibilité d'un cancer.

En poursuivant l'étude du mode de réaction locale au cours du traitement des cancers de la face, des lèvres et de la cavité bucco-pharyngée, et ceci au moyen de biopsies successives, ROUSSY et ses collaborateurs sont arrivés à différencier plusieurs types de réaction. Ils en admettent deux ou même trois.

1) *des cas à évolution favorable*, pour lesquels on constate une destruction des cellules épithéliomateuses sans action franchement nocive sur le stroma: apparition de nombreux fibroblastes et de fibres collagènes abondantes, de vaisseaux en bon état à parois normales ou épaisses, d'infiltration interstitielle de cellules lympho-plasmatiques et de polynucléaires éosinophiles;

2) *des cas à évolution défavorable* qui présentent au contraire une persistance anormale des cellules épithéliomateuses et une action nocive sur le stroma: présence de tissu réticulo-endothélial lâche, oedémateux et infiltré de polynucléaires neutrophiles, de vaisseaux à parois en nécrose fibrinoïde et de plages nécrotiques interstitielles;

3) *des cas intermédiaires* dont l'évolution ne peut être prévue, et pour lesquels on constate, en même temps, la participation des deux réactions précédentes.

C'est donc surtout dans l'étude de la stroma-réaction et de l'index karyokinétique et dans la recherche de la présence ou de l'absence de cellules néoplasiques que l'on arrivera à se rendre compte des progrès de la thérapeutique ou de son échec. Cela nous montre l'importance et l'utilité du contrôle histologique méthodique qui précédera, accompagnera et suivra tout traitement aux Rayons X. La *biopsie* a l'avantage de fournir une réponse généralement précise, sûre et rapide.

A côté de la valeur diagnostique et clinique considérable de la biopsie, la valeur pronostique est tout aussi précieuse et elle permet au médecin traitant le choix de la meilleure thérapeutique à instituer.

Le mécanisme intime de l'action des radiations nous échappe encore, ainsi que nous l'avons constaté précédemment.

A l'action directe du rayonnement sur les cellules s'ajoute encore une action locale, indirecte, semble-t-il. Toutes les cellules néoplasiques d'une tumeur doivent recevoir une irradiation suffisante et aussi égale que possible pour amener leur destruction et leur disparition, malgré la décroissance du rayonnement suivant l'inverse du carré de la distance.

Or, le développement de *métastases* après irradiation de la tumeur primitive (et l'absence de toute action sur les tissus qui n'ont pas été atteints directement par les rayons) prouve bien que cette action indirecte est le plus souvent insuffisante.

Des cellules incomplètement irradiées peuvent donc être le point de départ d'une récidive, et l'accord n'est pas encore réalisé sur l'existence ou l'inexistence de l'action excitante, le fameux « coup de fouet » des doses faibles et répétées. M. le Docteur GUNSETT estime que cette action excitante n'est nullement prouvée.

Enfin un dernier facteur qui rendra réfractaires des cancers qui auraient été radiosensibles au début, c'est le fait de la présence de traitements antérieurs par Rayons X ou Radium insuffisants et répétés. C'est là le phénomène, déjà cité plus haut, de la radio-immunisation (et sur lequel Mme S. LABORDE (13) a eu le mérite d'insister, à plusieurs reprises) qui entre en jeu et qui veut que le cancer devienne après chaque traitement insuffisant pour le stériliser, de plus en plus réfractaire aux rayons, tandis que les tissus sains qui entourent les néoplasmes deviennent à leur tour de plus en plus irritables. « Les irradiations (qui suivent une première série d'irradiations) au lieu d'arrêter l'extension du néoplasme, accentuent sa radio-résistance, en même temps qu'elles créent des lésions graves des tissus sains qui deviennent de plus en plus vulnérables. »

Ce phénomène est d'autant plus marqué que les irradiations ont été répétées davantage ou étalées sur un temps trop long. Les hypothèses sont nombreuses pour expliquer ce fait, mais au point de vue pratique qui nous intéresse, il ressort nettement que pour obtenir le maximum de l'effet thérapeutique désiré, il est capital de procéder par un traitement unique, celui-ci devant consister en l'application de la dose nécessaire en une série d'irradiations judicieusement fractionnées et espacées. Un cancer doit être stérilisé par le premier traitement, car sans cela il risque fort de ne l'être jamais.

Nous conclurons avec Mme LABORDE en disant que « le traitement d'un cancer par les radiations ne consiste pas en un ouvrage d'art que l'on peut parfaire à son gré, mais en une victoire qu'il faut remporter du premier coup ».

CHAPITRE III.

DE LA RADIOSENSIBILITÉ DES CANCERS DU LARYNX.

Après avoir rappelé les notions fondamentales de la radiosensibilité des tumeurs malignes — rappel qui n'a nullement la prétention d'être complet, — il est tout indiqué de passer à l'étude de nos connaissances sur la radiosensibilité des cancers du larynx. Pour cela faire, nous nous bornerons aux cancers strictement localisés au larynx, c'est-à-dire aux cancers endo-laryngés. En cela nous sommes d'accord avec notre maître, M. le Professeur CANUYT, lorsqu'il dit que les cancers extrinsèques sont en réalité des cancers du pharynx.

Mais il nous faut avouer que nous savons encore peu de chose sur la radiosensibilité des cancers de l'endolarynx. Toutefois il est un point, sur lequel plusieurs auteurs ont insisté ces derniers temps et qu'il convient de ne pas négliger, ni d'ignorer avant d'entreprendre un traitement de cette région aux Rayons X, à savoir la *distribution des lymphatiques* au niveau du larynx.

A ce point de vue on peut distinguer avec facilité, deux zones nettement tranchées l'une de l'autre:

1) *Dans la partie supérieure du larynx* ou vestibule laryngé, le réseau lymphatique est très riche et dense et possède plusieurs collecteurs qui, après avoir traversé la couche fibro-élastique du larynx au-dessous du repli ary-épiglottique, rampent ensuite latéralement sous la muqueuse du sinus piriforme. Cela revient à dire que le cancer du vestibule devient très rapidement extrinsèque, que son pronostic est bien plus grave et que son traitement ne présente que peu de chances de succès, surtout s'il est institué trop tard ou de façon insuffisante.

Ces cancers à localisation marginale ou orificielle sont en réalité des cancers du pharynx, improprement appellés cancers extrinsèques du larynx, comme le relève très justement notre maître, M. le professeur CANUYT. COUTARD semble être du même avis. Nous laisserons ce type de cancer complètement de côté dans cette étude.

2) *A la partie inférieure du larynx*, c'est-à-dire au niveau des cordes vocales, il y a au contraire relativement peu de ra-

meaux lymphatiques, cette pauvreté des cordes vocales vraies en filets lymphatiques explique que le cancer du larynx proprement dit a, au cours de son développement, une phase laryngée bien plus longue que le cancer du vestibule. Aussi le cancer de la corde vocale constitue-t-il pour les partisans de l'intervention sanglante opératoire, le type du cancer chirurgical du larynx. C'est lui aussi qui fournit les meilleurs résultats à la roentgenthérapie.

Le cancer intrinsèque, appelé encore cancer endolaryngé ou cancer cavitaire, qu'il soit localisé à une ou deux cordes, aux bandes ventriculaires, au ventricule ou à la sous-glotte, constitue le vrai cancer du larynx.

Nos connaissances de la radiosensibilité des cancers de l'endolarynx ne sont pas encore nombreuses, mais c'est avant tout à VALAT et à COUTARD que nous en devons une première étude détaillée. En voici les pages essentielles.

Pour COUTARD et VALAT (58) il faut distinguer les formes cliniques suivantes du cancer du larynx:

1) *Cancer de l'épiglotte:* à évolution rapide, est un mauvais cancer chirurgical à cause de l'envahissement ganglionnaire précoce. La présence du cartilage le rend également peu apte à recevoir des Rayons X.

2) *Le cancer de la corde vocale:* le plus fréquent, à évolution lente, peu envahissant, longtemps unilatéral sans retentissement ganglionnaire. Bon cancer chirurgical, il paraît guérir fréquemment par les radiations. En se développant davantage il peut envahir la sous-glotte. Dans ce cas la chirurgie semble avoir plus de droits que les radiations.

3) *Le cancer de la sous-glotte* est rare, latent, envahissant facilement les ganglions inférieurs de la chaine jugulaire et récurrentielle.

4) Enfin *le cancer de la bande et de la cavité ventriculaires:* a été plus particulièrement l'objet d'une étude détaillée de la part de COUTARD et VALAT: il reste toujours sous-glottique, souvent bilatéral, il est végétant et très envahissant. Forme clinique justiciable de l'exérèse chirurgicale, assez sensible aux Rayons X. Le cancer de la face vestibulaire de la bande, végétant également, gagne rapidement la commisure et la bande du côté opposé, mais respecte très longtemps les cordes vocales. Le cancer de l'épaisseur de la bande ou du ventricule de Morgagni envahit assez rapidement les tissus environnants et s'accompagne assez fréquemment d'adénopathies d'origine infectieuse. L'intégrité des cordes vocales est de règle. La mobilité des aryténoïdes est peu ou pas modifiée.

En clinique, ces cas ne seront pas toujours tranchés d'une façon aussi nette et schématique: on se trouvera parfois en présence de cas mixtes, « hybrides ».

Parmi les variétés histologiques rencontrées au niveau du larynx, on distingue avant tout les sarcomes, les épithéliomas et les lymphoépithéliomas.

1) Les *sarcomes* sont des cancers réputés comme étant très sensibles, mais qui sont également très rarement rencontrés: 1 pour 33 cas à peu près. Ce sont surtout des fibrosarcomes qui sont observés. A Strasbourg, nous n'en avons pas observé un seul.

2) *Les épithéliomas* représentent les cancers communément rencontrés au niveau du larynx. COUTARD et VALAT les groupent en deux grandes classes, les épithéliomas épidermoïdes et les épithéliomas non épidermoïdes.

a) Parmi les *épithéliomas épidermoïdes*, il y a lieu de distinguer entre ceux du type des muqueuses et ceux du type cutané; la première variété est celle qui est observée le plus souvent. Sous le titre d'épithéliomas non épidermoïdes, COUTARD range des néoplasmes à cellules prismatiques, ou tubulés, des adéno-épithéliomas et des cylindrômes, qui sont rares et exceptionnels.

A leur sujet COUTARD relève les particularités suivantes: « Les épithéliomas cylindriques et glandulaires ont pour principales localisations les bandes, les ventricules de Morgagni et la sous-glotte, alors que les épithéliomas des cordes sont plus souvent épidermoïdes. Ces différences proviennent de ce que « le larynx se trouve à l'entrecroisement des deux voies aériennes et digestives supérieures, celle-ci étant caractérisée par un revêtement épithélial de type pavimenteux stratifié, l'épithélium de la première étant, au contraire, plus habituellement prismatique. De cet entrecroisement résulte une alternance des deux épithéliums, et le passage de l'un à l'autre en plusieurs points, d'ailleurs plus ou moins fixes. L'âge fait varier leur territoire respectif. A la naissance, l'épithélium prismatique revêt la plus grande partie de la surface du larynx à l'exception de la face buccale de l'épiglotte et d'une mince bande sur le bord libre des cordes vocales. Au fur et à mesure du vieillissement, l'épithélium pavimenteux, par un processus de métaplasie normale, gagne du terrain, il s'installe sur les bords de l'épiglotte et à la surface de la membrane quadrangulaire, au milieu de l'épithélium prismatique qui devient de ce fait, épithélium mixte. »

« L'épithélium des bandes est normalement prismatique stratifié, le plus souvent il est pavimenteux, mais avec bien des formes intermédiaires, alors que l'épithélium du bord libre des cordes, qui originellement dermo-papillaire, est épidermique presqu'exclusivement pur. »

Les bandes sont riches en glandes séro-muqueuses alors que les cordes en sont dépourvues. Le tissu lymphatique forme, particulièrement au niveau du sinus de Morgagni, de véritables follicules agminés.

Toutes ces notions expliquent la structure et la distribution histologique des épithéliomas de cette région.

Le cancer de la corde vocale, qui est le plus souvent un épithélioma épidermoïde du type cutané franc, est relativement peu sensible (assez radio-résistant) aux Rayons X, alors que l'épithélioma à évolution épidermoïde du type des muqueuses est plus fréquemment observé sur la bande ventriculaire, paraît au contraire être d'une grande radiosensibilité, à la condition toutefois qu'il n'y ait pas envahissement du muscle ou adhérence aux cartilages.

b) Mais à côté de ceux-là, on trouve encore parfois parmi les cancers des bandes, des *épithéliomas non-épidermoïdes*. Les adéno-épithéliomas enfin sont des formes encore beaucoup plus rares.

Ce sont les épithéliomas qui prédominent dans la statistique de COUTARD.

3) Enfin *la variété dite lympho-épithéliomas* peut également se rencontrer, mais assez exceptionnellement. Ce qui en fait le grand intérêt, c'est qu'elle représente une variété particulièrement radiosensible. COUTARD et VALAT en présentent un cas, douteux, il est vrai, à notre avis.

COUTARD et VALAT terminent et résument ces considérations de la façon suivante:

« La radiosensibilité des néoplasmes est donc essentiellement variable : parmi les épithéliomas épidermoïdes, ceux dont les cellules évoluent selon le type cutané franc (corde vocale) exigent un traitement plus énergique que ceux du type des muqueuses (bandes ventriculaires). Parmi les an-épidermoïdes au contraire, la stérilisation des épithéliomas d'origine pilaire est plus fréquemment assurée que celle des cylindrômes. »

Cliniquement HAUTANT distingue 3 types de cancers intralaryngés:

1) les cancers localisés à la bande, assez sensibles;
2) les néoplasmes limités à la corde, les plus favorable, à l'action des radiations;
3) les cancers de la glotte et de la sous-glotte qui, étant précocement envahissants, sont plus résistants à l'action des radiations.

COUTARD, dans son travail, auquel nous avons emprunté ces passages, conclut en disant « qu'il y a donc lieu de faire une discrimination entre les cas: les épithéliomas de la bande et de la cavité ventriculaire nous ont paru être dans l'ensemble et tout en tenant compte de leurs variétés histologiques, favorables à la roentgenthérapie; c'est pourquoi nous avons essayé de les isoler, au cours de ce travail, en une forme spéciale ».

* * *

Sur les indications de M. le Professeur GERY (qui a pratiqué l'examen histologique de presque tous nos cas), nous ne suivrons pas servilement COUTARD et VALAT dans leur

classification des épithéliomas; notamment, la distinction qu'ils font entre épithéliomas « épidermoïdes et non épidermoïdes » nous semble à la fois difficilement intelligible, imprécise et peu aisée à établir dans la plupart des cas.

M. GERY ayant fondé ses descriptions des biopsies sur le degré d'évolution des épithéliomas, lorsque nous avons repris les cas mis à notre disposition pour notre statistique, nous avons été naturellement conduit à établir une classification tenant compte des caractères que nous connaissions.

En conséquence, nous estimons légitime de diviser les épithéliomas que nous avons rencontrés en trois grandes classes, — la première présentant des variétés importantes; notre classification s'établit donc ainsi:

1) *Epithéliomas pavimenteux stratifiés spino-cellulaires*,
   a) à kératinisation complète (globes cornés);
   b) à kératinisation imparfaite ou rare;
   c) parakératosiques;
   d) sans évolution cornée.

2) *Epithéliomas stratifiés atypiques*, sans filaments d'union, sans évolution cornée le plus souvent, mais qui peuvent présenter une ébauche de kératinisation irrégulière ou des parakératoses; il nous semble que la plupart de ces formes auraient été appelées « prismatiques » par COUTARD et VALAT.

3) *Epithéliomas pavimenteux stratifiés métaplasiques*, épithéliomas appartenant, morphologiquement à une des classes ou variétés précédentes, mais dans lesquels l'examen histologique a permis de retrouver des aspects glanduliformes prouvant une origine soit prismatique, soit glandulaire (la distinction entre ces deux origines nous paraît impossible à faire en pratique).

Nous ne nous dissimulons pas tout ce que cette classification peut avoir de relatif et même d'arbitraire: il ne faut pas voir dans un cancer donné une « espèce » aussi définie qu'une espèce zoologique ou botanique; un cancer est constitué par des cellules se reproduisant incessamment; ces cellules ont un certain potentiel évolutif; mais elles ne vont pas, avant de disparaître, « jusqu'au bout de leur potentiel »; elles s'arrêtent toutes en deça, aucune n'atteignant le degré de différenciation complète d'une cellule normale de même origine; l'arrêt se fait à des stades divers; ces stades varient suivant les régions tumorales; il s'en suit qu'il y a une part de hasard dans le diagnostic, surtout d'une petite biopsie comme de celle pratiquée au niveau du larynx: le fragment mis à la disposition de l'histopathologiste peut ne pas présenter toutes les particularités morphologiques, toutes les possibilités évolutives que montrerait la tumeur complète. L'observation relatée plus loin (page 28) est un bel exemple qui aidera à comprendre notre pensée.

Nous ajouterons une quatrième classe, beaucoup moins nombreuse, du moins dans le larynx:

* * *

4) *Réticulo-endothéliomes*, cancers encore mal connus et peu signalés, nés de la trame réticulée des organes lymphoïdes, et subisant une évolution plus ou moins poussée vers les aspects épithéliomateux.

En nous basant sur cette classification, nous avons pu noter les *résultats thérapeutiques* suivants:

42 cas de néoplasmes du larynx ont été observés et traités par les Rayons X à Strasbourg, de 1922 à 1931.

Parmi eux 22 cas sont des épithéliomas pavimenteux stratifiés spino-cellulaires. De ces 22 cas, 13 sont encore en vie en 1932, dont 10 avec une survie de plus de 3 ans et 5 avec plus de 5 ans.

8 cas sont des néoplasmes spino-cellulaires atypiques: 4 sont encore en vie, dont un seul avec survie de 3 ans au moins, les 3 autres étant des cas plus récents.

2 cas sont des épithéliomas spinocellulaires sans signes de kératinisation: 1 cas traité en 1927 a eu une survie de 2 ans, l'autre cas est trop récent.

Nous avons également observé 2 épithéliomas pavimenteux stratifiés métaplasiques d'origine cylindrique ou glandulaire. Leur histoire est très intéressante et mérite d'être rappelée ici.

L'un (Gro....) présente une première biopsie (26 oct. 1930) avec le diagnostic suivant: épithélioma pavimenteux stratifié *assez atypique*, ne présentant que par places des filaments d'union plus ou moins nets et rarement une vague ébauche d'évolution cornée. L'origine du néoplasme est donc difficile à établir. Or, une dixaine de jours plus tard, le malade faisant de larges métastases ganglionnaires cervicales, leur biopsie nous donne la réponse suivante: « larges métastases d'un épithélioma pavimenteux stratifié assez particulier: par place cet épithélioma subit l'évolution ordinaire des épithéliomas spinocellulaires et présente une kératinisation plus ou moins complète, ailleurs et assez fréquemment, il ne se forme aucune kératinisation et l'épithélioma délimité des cavités kystiques vraies parfois volumineuses et même garnies de végétations papillaires ».

Cette biopsie des métastases nous renseigne donc sur l'origine *glandulaire* du néoplasme primitif.

A la suite d'un curage ganglionnaire, un traitement aux Rayons X est entrepris en 1930 qui amène une amélioration clinique sensible du larynx. Le patient meurt cependant au bout de 3 mois.

L'autre cas (Furt....) subit une laryngectomie partielle et incomplète. La biopsie (17 oct. 1930) répond comme suit: épithélioma pavimenteux stratifié à gros globes cornés, dans la plus grande partie de son étendue; mais à certaines places notamment en surface, il laisse encore reconnaître son origine *cylindrique*. — Mitoses très nombreuses. — Stroma inflammatoire. — Il existe de très nombreux granulomes de résorption, qui peuvent amener la disparition complète, en ce point, de tout cancer, lequel ne se reconnaît plus qu'au globe corné résiduel. Cancer déjà très évolué, atteignant ou effleu-

rant les limites de l'exérèse ». Ainsi donc il s'agit d'un épithélioma métaplasique à gros globes cornés dont l'origine cylindrique a pu être reconnue.

Ce néoplasme de la bande ventriculaire est irradié du 4 novembre au 11 décembre 1931 et reçoit 2.350 r internationaux des deux côtés. Le 15 décembre l'état du larynx est satisfaisant malgré une radiomuscosite assez gênante. Revu régulièrement depuis, il présente actuellement une survie de près de 2 ans. C'est donc également un cas qui a bien réagi aux Rayons X.

Nous citerons encore à cette place un cas tout aussi intéressant à suivre:

Ca.... Charles, âgé de 54 ans, grand fumeur, présente subitement un enrouement en novembre 1929.

Un examen laryngoscopique pratiqué en décembre 1929, montre une tuméfaction siègeant au niveau de l'hémilarynx gauche, intéressant la bande ventriculaire qui recouvre presque entièrement la corde vocale et présentant une ulcération entourée d'un cône oedémateux. Le malade refuse toute intervention chirurgicale.

Une biopsie, pratiquée le 2 janvier 1930, est négative au point de vue cancer.

Une nouvelle biopsie faite le 6 janvier 1930 répond: épithélioma pavimenteux stratifié *atypique* sans filaments, ni évolution cornée.

Il est tout d'abord traité au Radium (moulage):
à gauche 223 millicuries détruites en 30 heures,
à droite 156 millicuries détruites en 28 h. 3/4.

Puis il est traité à plusieurs reprises aux Rayons X:

Cou: côté gauche:		Cou: côté droit:
1930 :	2.590 r	2.545 r
1931 :	1.385 r	1.500 r
1932 :	2.000 r	2.000 r
Total à gauche :	5.975 r	à droite: : 6.045 r

De 1930 à 1932, en 60 séances, 6.000 r sont réparties de la façon suivante sur les deux champs latéraux du coup:

En 1930: 30 séances de 1/2 heure à 50 cm: 185 r par séance.
En 1931: 15 séances de 3/4 d'heure à 70 cm: 200 r par séance.
En 1932: 15 séances de 1 heure à 50 cm: 300 r par séance.

5 mars 1930: amélioration.
29 novembre 1930: récidive-trachéotomie.
17 décembre 1930: va bien, sauf une petite place suspecte.
25 mai 1931: larynx à nouveau bloqué par des bourgeons néoplasiques.
23 décembre 1931: idem — respire par la canule.
8 septembre 1932: infiltration diffuse.
22 octobre 1932: radioscopie: les deux poumons pleins de métastases.

Une nouvelle biopsie faite le 24 octobre 1932 dit: Epithélioma pavimenteux *atypique;* d'assez nombreuses cavités *glanduliformes* indiquent qu'il dérive, par *métaplasie* d'un épithélioma *cylindrique.*

Dans ce cas, à issue malheureuse certaine, la 3e biopsie seulement a pu nous montrer l'origine cylindrique de l'épithélioma jusqu'à présent considéré comme atypique. D'autre part, les hautes doses des trois traitements successifs n'ont

pu empêcher ce néoplasme de produire des métastases. Le premier traitement de 1930 aurait peut-être dû être plus énergique. C'est le seul cas de cancer du larynx qui a présenté des métastases pulmonaires aussi graves. Quant à des métastases ganglionnaires précoces, elles ont été observées trois fois seulement, après une régression notable de la tumeur. — Enfin, à plusieurs reprises, des récidives qui apparurent le plus souvent 3 à 4 ou 9 à 12 mois après le traitement aux Rayons X, furent parfois rapidement enrayées par la roentgenthérapie.

Quant aux 8 autres cas restants, ils se répartissent de la façon suivante:

1 réticulo-endothéliome traité en 1928 présente une survie de 4 ans. On en trouvera l'observation plus loin.

1 autre cas, avec la biopsie suivante: « tumeur maligne tout à fait atypique constituée par des cellules allongées sans filaments d'union et à contours imprécis. Très diffuse, elle envahit en diminuant entre les éléments, et se perd insensiblement dans les tissu conjonctif : réticulo-endothéliome ?» a vu son traitement interrompu après 3 séances et mourut un mois après.

1 cas de transformation cancéreuse d'un papillome du larynx traité en 1922 est actuellement encore en vie (survie de 10 ans) alors qu'un polype suspect de dégénérescence maligne ne présente qu'une survie de 17 mois.

1 cas d'hyperplasie précancéreuse est trop récent pour que l'on en puisse tirer des conclusions.

1 cas ayant présenté une biopsie négative à part un léger oedème de la muqueuse laryngée, n'a également pas eu de survie.

Enfin 2 cas traités sans biopsie, sur simple diagnostic clinique de cancer, ont actuellement, l'un une survie de 3 ans, l'autre une de 2 ans.

Il résulte du dépouillement de nos cas de cancers du larynx au point de vue histologique, que la grosse majorité des cas observés chez nous (un peu plus de 50 % de cas) correspond à des épithéliomas pavimenteux stratifiés spinocellulaires typiques qui réagissent souvent favorablement aux radiations. Toutefois des cancers appartenant à d'autres groupes ont parfois aussi réagi favorablement aux Rayons X.

Mais il ne nous est pas possible pour le moment d'instituer un traitement spécial pour chaque cas suivant la nature histologique. Que ce soit un épithélioma pavimenteux stratifié spinocellulaire pur, atypique ou métaplasique ou encore un réticulo-endothéliome, le traitement sera toujours le même.

D'ailleurs le caractère de bonne sensibilité d'un cancer aux radiations ne suffit pas pour en assurer la guérison ; il y a actuellement, nous l'avons vu, un grand nombre de facteurs dont il faut tenir compte au cours du traitement et qui modifient de façon inattendue la radiosensibilité d'un néoplasme : siège, volume et mode d'extension des lésions, structure histologique, degré d'infection du larynx, degré de résistance du malade, âge, etc.

En pratique, seuls peuvent être guéris par les radiations les cancers dont la radiosensibilité dépasse ou avoisine celle des tissus environnants.

Il y a certainement des adversaires de la roentgenthérapie. Leurs arguments sont de trois ordres: «la roentgenthérapie du larynx est très dangereuse et entraîne des accidents graves ou même mortels», ou «la roentgenthérapie est incapable de stériliser les néoplasmes du larynx» ou encore «la guérison des cancers du larynx par la roentgenthérapie seule est absolument exceptionnelle et a trait à de petits cancers limités strictement à la corde vocale ou à quelques bons cancers très sensibles aux radiations». A tous ces arguments, Coutard répond : «la possibilité de guérison du cancer du larynx nous paraît démontrée d'une façon indéniable par la publication de 3 cas de cancers de larynx tous guéris depuis bientôt 6 ans (en 1928).» Mais il ne craint d'ajouter «qu'il est évident aussi que tous les néoplasmes du larynx ne guérissent pas par les radiations.»

* * *

Après cet aperçu sur la radiosensibilité des différents types des cancers du larynx nous pouvons aborder la seconde partie de notre travail, c'est-à-dire la technique de la roentgenthérapie des cancers du larynx.

DEUXIÈME PARTIE.

LE DÉVELOPPEMENT DE LA RŒNTGENTHÉRAPIE DES CANCERS DU LARYNX.

I. HISTORIQUE.

1. — DÉBUTS DE LA RŒNTGENTHÉRAPIE DES CANCERS DU LARYNX.

Le développement de la Roentgenthérapie des cancers du larynx reflète dans ses grandes lignes, mais dans un domaine plus restreint l'évolution de la roentgenthérapie. Celle-ci, nous venons de le voir, ne consiste pas en progrès uniformes et réguliers, mais elle procède par à-coups, des périodes d'ascension rapide, alternant avec des périodes plus longues pendant lesquelles s'approfondissent les connaissances lentement acquises.

Des résultats thérapeutiques, tantôt pleins d'espoir, tantôt suivis de grosses déceptions, illustrent l'achèvement continuel des méthodes d'irradiation. Enfin, on reconnaît que maint progrès apparent n'est qu'une fausse route.

«Dans l'ensemble, au cours de cette évolution, la radiothérapie acquiert des bases solides dans le traitement des affections des voies aériennes supérieures».

Aussi est-il difficile, au milieu de ces fluctuations, d'acquérir une opinion objective. « De trop grands espoirs ou de trop grands désespoirs ont eu leur répercussion sur la littérature oto-rhino-laryngologique : on y trouve à côté de partisans résolus de la Radiothérapie, des défenseurs acharnés de l'intervention chirurgicale. Entre ces deux extrêmes enfin, nous trouvons des maîtres qui recommandent la roentgenthérapie associée à la chirurgie.

Trente ans se seront bientôt écoulés depuis la publication de la première communication sur le traitement du cancer du larynx par les Rayons X. C'est en effet déjà en 1903 que SCHEPPEGRELL (135) publie la première observation d'un cas particulièrement grave de cancer du larynx guéri par la Roentgenthérapie.

L'histoire de ce cas vaut la seine d'être racontée en détail.

Il s'agissait d'un avocat qui avait refusé toute intervention chirurgicale radicale et avait réclamé lui-même d'être traité par les « nouveaux rayons ». Il fut irradié à une distance de 30 centimètres et reçut ainsi au cours de 20 jours consécutifs des rayons durs au cours de séances quotidiennes d'une durée de 10 minutes. Dès la deuxième séance, les douleurs régressent. Après 3 semaines le traitement est interrompu, en partie à cause de l'apparition d'un fort érythème réactionnel de la peau irradiée, mais aussi à cause de l'absence d'amélioration qui avait découragé autant le malade que les médecins 6 jours après la dernière séance une fièvre assez élevée s'accompagne de l'émission d'une forte expectoration sanguinolente. Les Rayons X avaient en effet produit une nécrose de la tumeur qui se manifesta par l'aggravation momentanée des symptômes ;

celle-ci fut suivie d'une amélioration progressive de la respiration. A l'examen du larynx on ne trouve plus de tumeur, seule une infiltration de la corde vocale gauche est remarquée. Le traitement fut alors repris et l'oedème de la corde disparut. Ultérieurement l'aphonie qui s'était produite au cours de la cicatrisation de la corde vocale gauche, eut une compensation fonctionnelle grâce à la corde vocale saine.

Ce cas et quelques autres qui suivirent ces débuts montrent clairement aux médecins de cette époque la possibilité d'obtenir, avec la roentgenthérapie seule, une régression notable des cancers du larynx. Quelques médecins suivent cette nouvelle voie qui s'ouvre pour lutter contre le cancer du larynx, mais en ce qui concerne leur radiothérapie nous ne trouvons malheureusement que très peu de détails dans la littérature.

Après Schneppegrell, ce sont tout d'abord plusieurs auteurs anglais qui les premiers montrent également l'influence salutaire des Rayons X sur l'évolution du cancer du larynx. MORTON, LEONARD et BRYSON signalent, en 1903 également, plusieurs cas de cancers du larynx guéris par la Radiothérapie.

3 ans après eux, KNIPPERS et GROSSMANN (36) décrivent à leur tour quelques cas isolés traités de la même façon.

Entretemps, en 1904, deux auteurs français, BECLERE et VIOLET (40), publient les premiers résultats obtenus en France grâce à la radiothérapie profonde. Parmi plusieurs cas, notamment un cas de cancer des parois latérales du larynx, diagnostiqué cliniquement, mais sans contrôle histologique, mérite d'être cité.

Il est irradié du 25 novembre 1903 au 22 avril 1904. Pendant cette période de 5 mois on lui applique 4 séries de séances de radiothérapie externe d'une durée de 10 minutes chacune répétées 10 ou 20 fois dans chaque série. En tout 60 séances de radiothérapie environ.

Irradiations quotidiennes du 1er au 12 décembre 1903,
les 23, 25, 26, 28 décembre 1903,
du 11 au 31 janvier 1904,
du 7 au 29 mars 1904.

Pendant la première période du traitement, le côté gauche et le côté droit sont alternativement exposés aux rayons; pendant les périodes suivantes le côté gauche seul. La durée des séances est de 15 minutes pendant les trois premières périodes, de 10 minutes pendant la dernière. Des périodes de repos sont nécessitées par la réaction inflammatoire de la peau du cou. La radiodermite en décembre et janvier n'a pas dépassé la rubéfaction (érythème). En février elle va jusqu'à la vésication avec chute de l'épiderme et érosion superficielle.

L'appareillage employé a été le suivant:

Bobine d'induction de 30 centimètres d'étincelles, courant primaire de 6 ampères et de 70 volts, ampoule à osmo-régulateur de Villard, étincelles équivalentes mesurées au spinthéromètre: 7 centimètres, distance de la paroi de l'ampoule à la peau 15 cm.

Après un mois d'irradiation la tumeur a déjà diminué de volume. Le 4 mars 1904, plus de trois mois après le début du traitement, on

constate un reste insignifiant de la tumeur, « qui s'était comme fondue », mais avec persistance constatée le 25 décembre de la même année d'une bosselure arrondie. Les Rayons X déterminent une légère nécrose de la tumeur. A la suite d'une nouvelle série de 22 séances de radiothérapie, l'état du larynx s'est encore considérablement amélioré. Le malade avale de nouveau « comme autrefois » et sa voix est redevenue forte et normale.

En 1904 également, le docteur Massier de Nice publie la relation d'un cas de cancer inopérable du larynx dans laquelle l'action favorable des rayons X se manifesta d'une façon très remarquable.

Ce sont là des cas exceptionnels de guérison obtenue à l'aide de la méthode primitive des doses plus ou moins éparpillées de Rayons X.

Dans les années qui suivent, les résultats ne sont guère meilleurs. On ne trouve dans la littérature de l'époque aucun cas de guérison subjective et durable de cancers de la bouche, du pharynx ou du larynx. De rares améliorations purement passagères sont bien notées, mais les récidives sont fréquentes.

MADER (40), en 1908, présente un malade qui avait été traité aux Rayons X pour une récidive de cancer situé très profodément au niveau du larynx. Après 4 semaines la tumeur est presqu'imperceptible à l'examen. Les douleurs bien intenses auparavant disparurent, son état général et son moral redevinrent excellents.

Il faut en arriver aux années qui suivirent la fin de la grande guerre pour assister enfin à un nouvel essor de la roentgenthérapie des cancers du larynx. Des résultats plus encourageants avec un pourcentage plus élevé de guérisons et avec l'indication plus détaillée de la technique employée, commencent à être publiés dans les revues médicales de plusieurs pays du monde entier, en Allemagne, en France et en Amérique surtout.

Aux Etats-Unis, PFAHLER (36) préconise en 1922 la radiumpuncture préopératoire à travers la membrane thyrohyoïdienne et les Rayons X; il trouve cette méthode favorable pour les cas avancés pour lesquels le choc opératoire de la trachéotomie ou de la tirotomie provoque fréquemment un fort oedème de la région du larynx au niveau du cancer.

FORBES (36) après lui est partagé entre la chirurgie et les Rayons X : il penche également pour l'irradiation préopératoire. FIELDS conseille le Radium même pour des cas opérables, en se basant sur 9 cas de disparition tumorale d'une durée d'un an seulement, il est vrai.

QUICK et JOHNSON (36) publient en 1925 une statistique portant sur 20 ans de cancer opérables et sur 51 cas inopérables. Dans le 1er groupe 7 seulement restent sans ré-

cidives pendant un temps allant de 8 mois à 3 ans et demi. De 8 cas de tumeurs primaires inopérables avec métastase ganglionnaire, 1 seul cas est amélioré pendant 8 mois. Ces résultats sont obtenus par la curiethérapie.

Ils signalent également un seul cas de guérison de 5 ans ayant subi une laryngectomie totale suivie d'une irradiation intensive avec filtre épais, combinée de radium-puncture endolaryngée et de Rayons X fortement filtrés.

Ils ont l'impression d'avoir plus fréquemment des améliorations qu'il y a 10 ans, mais les chances de guérison ne leur semblent guère modifiées, malgré le progrès dans la sécurité de l'irradiation et les techniques de dosage plus sûres.

SCHREINER (36) publie une liste de 65 cas de cancers du larynx traités à Buffalo (Etats-Unis) aux Rayons X entre 1914 et 1925: résultats: aucune guérison clinique; effet du traitement en général purement palliatif; cependant il cite 1 cas de cancer où l'effet palliatif s'est maintenu pendant 4 ans.

YAMAKOWA et MATSUO (36) signalent en 1926 que leurs meilleurs résultats obtenus avec la roentgenthérapie concernant les cancers de l'utérus, du larynx, de la langue et du sein. Mais tous ont récidivé (399 sur 400).

SIR SAINT-CLAIR THOMSON (129) soigne en 1921 un homme âgé de 68 ans présentant une lésion du larynx ayant l'aspect d'un épithélioma du larynx (peut-être syphilis) avec la technique suivante:

Etincelle: 20 cm; 130—150.000 volts.

Filtre: 8 mm. Al. plus coussinet sur la peau réalisant une deuxième filtration évitant les radiations secondaires.

2 séances par semaines pendant un mois, d'abord à gauche, puis à droite, puis tous les 15 jours pendant plusieurs mois. Pas d'effet sur la peau.

Octobre 1921: corde vocale complément fixée et profondément ulcérée.

Janvier 1922: biopsie révèle nature cancéreuse — irradiation.

Juin 1922: amélioration.

Novembre 1922: endolarynx complètement fixé — corde cicatricielle, état général satisfaisant. Guérison complète avec arrêt de l'évolution par les Rayons X sans opération.

En *Italie* nous trouvons deux auteurs qui nous indiquent leurs résultats. Le premier:

COLESCHI (50) a, en 1923, une guérison d'un cancer endo-laryngé et de ses métastases, grâce aux Rayons X; la voix redevient normale et la corde reprend sa mobilité, mais il omet d'indiquer le moment et la durée de la guérison. (En ce qui concerne les indications du second, celles-ci sont plus intéressantes et plus détaillées.

SALVADORI (131) signale 4 cas dont 1 guérison clinique d'un cancer à évolution lente (trouble de la voix depuis 3 ans, dyspnée depuis 9 mois) de toute une bande et d'une partie de la corde vocale, sans métastase ganglionnaire.

Après une série de 6 semaines en moins d'un mois, amélioration notable. Une nouvelle série de 18 irradiations sur le larynx et les ganglions cervicaux après une interruption de deux mois amènent la disparition complète de la tumeur.

Un deuxième cas très avancé réagit à 2 séries d'irradiations en diminuant de volume.

2 autres cas sont des échecs complets.

Cas toujours précédés de trachéotomie, même si celle-ci n'est pas absolument indiquée par le symptôme.

La technique employée était la suivante: 1 HED à 60 cm. 38 cm étincelle, 2 MA 0,5 mm Zn + 2 Al.

Les ganglions sont irradiés avec 1 HED par champ à une distance de 23—30 centimètres.

En 1930 MISSORICI par contre, en traitant 2 cas de cancer du larynx trop avancés par les Rayons X, n'observe que l'échec de la méthode.

En *Suisse* la plupart des radiologistes tels que ZUPPINGER et SCHINZ suivent une technique à peu près semblable à celle décrite ci-dessus.

Cependant le Dr. CORNIOLEY (51) relate en 1927 un cas de cancer pavimenteux du sinus piriforme, avec métastase qui a été guéri par l'action combinée du Radium et des Rayons X en 1925.

Nous allons rapidement indiquer les méthodes employées dans ce cas:

Radiumthérapie: 1 seule et unique séance du 11 février au 13 février, soit 47 h. 1/2 sans interruption ou 2 jours moins 1/2 heure.
Moulage: 240 milligr. Br Ra = 129 millicuries détruites en 48 heures.
Filtre: 1,5 mm. Pb + 0,5 mm. Al.
Radiodermite le 25 février; se cicatrice en 2 mois environ.

Radiothérapie: Traitement complémentaire:
Distance: 30 centimètres; Filtre: 0,5 Pb + 1 Al.
9 séances de 24 minutes = 1/2 HED = 300 R les 4, 5, 7, 9, 10, 24, 28 février et le 2 mars 1925.

La dose totale de 1 1/2 HED est répartie sur 6 champs: 2 antérieurs droit et gauche, 2 postérieurs droit et gauche et 2 latéraux gauche et droit.

Le 28 mars 1925: toute trace d'ulcération a disparu dans le sinus piriforme droit. Muqueuse laryngée normale

Guérison clinique certifiée le 5 mai 1925, deux mois seulement après la fin du traitement. C'est donc un cas récent pour lequel les 3 et 5 ans de recul que l'on admet ordinairement sont loin d'être écoulés.

Mais la suite de notre cas semble intéressante:

Fin août notre malade, âgé de 77 ans, à la suite de troubles de la miction meurt d'hypertrophie de la prostate.

A l'autopsie le larynx et le pharynx sont examinés minutieusement au microscope: on ne trouve ni altération pathologique, ni signe de processus ancien ou récent. Ganglions lymphatiques cervicaux droits sont petits et montrent un tissu fibreux contenant peu de cellules lymphoïdes.

CORNIOLEY conclut en constatant que Radium et Rayons X appliqués presqu'en même temps ont eu une action stérilisante sur la tumeur.

Dans le reste de l'Europe on s'attaque également avec plus de courage au traitement rationnel des cancers du larynx. Nous nous trouvons en présence de deux méthodes principales qui se différencient l'une de l'autre par certains détails d'application que nous avons essayés de mettre en relief au cours de leur description respective.

La *première*, préconisée surtout par les Allemands, c'est la méthode de la dose unique massive de Rayons X appliqués en une seule séance (Einmalige Höchstdosis).

La *deuxième* au contraire c'est la méthode qui est employée dans la plupart des centres anticancéreux de France dès 1920—1921, ainsi qu'en Italie, en Belgique et en Espagne. Actuellement un nombre de plus en plus important de radiothérapeutes de l'Etranger et même d'Allemagne se rallient à cette méthode.

Nous allons successivement passer en revue les résultats obtenus avec ces deux techniques et citer à l'appui des exemples de cancers du larynx traités ainsi tout en notant succinctement les impressions de leurs auteurs.

2. — MÉTHODE DE LA DOSE UNIQUE.

En Allemagne la méthode de SEITZ et WINTZ a eu longtemps de nombreux adhérents acharnés à la défendre. Nous avons vu qu'elle se proposait de détruire toutes les cellules cancéreuses en une seule fois grâce à l'application de la dose cancéricide basée sur la dose érythème et grâce à l'emploi d'un rayonnement X suffisamment pénétrant obtenu à l'aide du filtre de 1/2 mm. de zinc ou de cuivre.

Cependant, au début de la période d'après-guerre tout au moins, la technique employée est parfois encore assez primitive.

En voici un exemple typique datant de 1920:

ALEXANDER (1) relate l'observation d'un malade atteint de cancer épithélial du larynx, contrôlé par biopsie qui, faisant des adénopathies sous-maxillaires et cervicales, refusa l'exérèse chirurgicale et fut par la suite traité par la Curie- et la Roentgenthérapie. Après une Curiethérapie de 380 minutes en séances de 45 minutes en moyenne, on a recours aux Rayons X; il reçoit en tout 52 séances de 6 minutes (évaluées à 500 R. allemands par dose!). Après un traite-

ment qui dure un an, une biopsie fait constater la disparition totale du tissu néoplasique et son remplacement par des tissus fibreux. L'état général s'améliore, les douleurs cessent et permettent au patient de reprendre ses occupations. L'évolution ultérieure n'est malheureusement pas signalée.

Des résultats aussi favorables sont néanmoins encore exceptionnels.

PERTHES (114) en 1922 signale des observations de WERNER (de Heidelberg) plus particulièrement dignes d'attention; celui-ci obtient souvent une régression des cancers du pharynx et du larynx sous l'action combinée du Radium et des Rayons X en feu croisé, mais en règle générale on assiste à l'apparition de métastase à distance.

PERTHES lui-même a des résultats plus favorables pour des cancers exolaryngés histologiquement reconnus. Il cite des guérisons observées sans apparence de récidive pendant 2 ans. Mais il redoute surtout l'oedème de la glotte qui est un danger survenant au cours de la réaction locale provoquée par l'irradiation intensive. La trachéotomie est maintes fois nécessaire. Aussi donne-t-il la préférence à la chirurgie, pour les cancers du larynx.

Ces hésitations sont partagées, à l'époque, encore par un très grand nombre de radiologistes, car malheureusement les résultats obtenus jusqu'alors ne correspondent pas aux espoirs que l'on avait fondés sur l'emploi de la dose massive.

C'est ainsi que AMERSBACH (2) qui traite 15 cas de cancers du larynx par la chirurgie et 12 par les Rayons X ne constate pas de guérison définitive.

D'un autre côté, BECK (38) note pour 13 cas de cancers du larynx 2 guérisons locales sans récidives, ce qui permet aux malades de reprendre leurs occupations. Mais les résultats ne sont pas durables. Il emploie soit le Radium intralaryngé, soit l'irradiation par les Rayons X, jamais il n'observe de lésions graves des tissus environnants, il observe quelquefois un oedème inflammatoire persistant quelque temps.

Il ne dépasse jamais l'application de 1 HED, il se contente même de 60—90 % seulement et dit obtenir ainsi des résultats satisfaisants qui ne peuvent être modifiés par des doses supérieures. Il signale un peu plus tard, en 1923, certains cas de survie de 4 ans sans récidives, mais pas de guérison durable.

BECK et RAPP (39) se méfient de l'emploi de doses trop fortes et déconseillent l'emploi préopératoire de Rayons X à cause des troubles éventuels de la cicatrisation, après irradiation. Pour eux les cas opérables sont à opérer. La radiothérapie prudente ne doit servir que pour l'amélioration des cas inopérables.

La méfiance de ces deux auteurs traduit le sentiment que partagent avec eux la plupart des radiothérapeutes allemands de l'époque, à la suite de la publication dans leur littérature de cas assez nombreux ayant abouti à de graves lésions précoces et tardives de la muqueuse laryngée et des cartilages du larynx.

C'est surtout au cours des années 1921 à 1923 que nous trouvons dans la littérature allemande des cas irradiés aux Rayons X à issue malheureuse. Mais ces cas ne sont pas toujours des cancers laryngés qui présentent ces lésions post-radiothérapiques. C'est ainsi que SCHMIDT (135) en 1921 signale la mort d'un malade qui à la suite d'une irradiation du cou en vue de traiter un sycosis, fit une nécrose laryngée.

HOFMEISTER (79) en décembre 1922 publie également des radiolésions mortelles tardives du larynx. Il en signale 3 cas survenus en moins de 3 mois: le premier cas présente de la myosite et de la nécrose de la corde vocale droite. L'infiltration fibreuse, pour le deuxième, est très dense et on trouve un tissu nécrotique post-opératoire. Chez le troisième enfin le tissu cellulaire est largement infiltré et ligneux (bretthart). Il insiste sur le danger des nécroses graves des tissus irradiés, si ultérieurement on est obligé d'intervenir chirurgicalement et d'effectuer une trachéotomie.*)

Dans les 3 cas cités plus haut, la lésion roentgenienne a été vérifiée à l'autopsie comme étant la cause certaine de leur mort.

« En tenant compte de l'insécurité et du danger de cette méthode, aucun cancer du larynx opérable même aucun papillome, ne doit être irradié; de même toute irradiation d'essai est à repousser formellement pour la même raison. Tout au plus avec la plus grande prudence pour des malades déjà condamné, bien que la possibilité de les sauver peut-être avec les Rayons X soit peu probable. »

« On meurt plus agréablement d'un cancer inopérable du larynx que d'une brûlure ou nécrose roentgenienne du larynx », telle est la conclusion peu rassurante et peu encourageante de HOFMEISTER.

JÜNGLING (87) partage entièrement l'opinion de HOFMEISTER quand, un an après lui, il publie à son tour plusieurs cas de lésions graves du larynx qu'il a observées. Ce sont surtout des radiochondronécroses, toujours survenues à la suite de réactions plus ou moins tardives qu'il signale. Des 13 cas de cancer du larynx traités par lui de 1918 à 1922 avec des Rayons X, aucun n'est vivant en 1922. La mort est toujours survenue à la suite de réactions tardives, survenant

---

*) La lésion du larynx après roentgenthérapie peut amener la mort de deux façons: ou bien par atteinte directe du larynx lui-même, ou bien indirectement par l'altération des tissus mous péri-laryngés qui rend impossible l'emploi d'interventions héroïques telles que la trachéotomie ou l'extirpation du larynx cancéreux ou lésé antérieurement par les Rayons X eux-mêmes.

6, 12 et 15 mois après l'irradiation. C'est surtout au sujet de radio-chondro-nécroses tardives que Jüngling lance l'alarme contre l'emploi des Rayons X dans le traitement des cancers du larynx.*)

A la suite de ces deux publications qui eurent un retentissement considérable en Allemagne, de tous les côtés des cas de nécrose tardive des cartilages et des tissus périlaryngés furent signalés. Les cas de MARSCHIK (100), WINTZ et WETZEL, ceux de MULLER et HOLFELDER (80), de SCHMITZ et de HOFFMANN (139) et de bien d'autres encore constituent la preuve formelle de la crainte qui règne dans les esprits au sujet de l'emploi des doses cancéricides pour l'irradiation des cancers laryngés. La plupart de ces auteurs sont d'accord avec HOFMEISTER et JÜNGLING pour abandonner complètement la radiothérapie du larynx au profit de la chirurgie, bien que HOFMEISTER ne croie pas qu'il y ait des raisons suffisantes pour expliquer ces radio-nécroses par un excès des rayons.

Mais tous les Allemands n'acceptent pas de suivre HOFMEISTER d'une façon aussi rigoureuse. BECK (38) par exemple trouve qu'il va trop loin dans son refus des Rayons X. Des améliorations cliniques certaines même passagères sont obtenues dans des cas inopérables et cela a déjà une importance considérable pour le malade.

HALBERSTAEDTER (72) au contraire n'observe pas de lésions graves parmi les cas traités en 1923 et 1924, malgré l'emploi de la technique intensive suivante: 180.000 volts, Filtre de 1/2 mm. Cu, distance focale 23—30 cm., 3 champs dont 2 latéraux et un dans la nuque. HALBERSTAEDTER va jusqu'à la production de l'érythème, il donne 1 HED par champ par jour. Il n'irradie jamais le cou directement par devant.

HINTZE (78) en 1924 fait également la constatation relativement rassurante que la lésion du cartilage recouvert par la peau est habituellement minime. Hintze doute de la possibilité de lésions graves du larynx avec des doses répétées de 100—120 % de la HED; 100 % HED doivent constituer le maximum à atteindre; avec 120 % de la dose érythème on est dans les conditions les plus favorables de production de lésions tardives du larynx. La disparition de la tumeur peut être obtenue à son avis sans la nécessité de répétition de doses prophylactiques (1 des cas de JÜNGLING) qui peut

*) Jüngling s'est servi il est vrai pour ses cas d'une méthode héroïque: après une première série terminée par un succès thérapeutique, il ajoute parfois une deuxième série, prophylactique cette fois-ci, mais égale à la première, et dans un des cas, même encore 2 séances supplémentaires, Jüngling doit avoir exagéré la crainte d'échec, vu l'âge déjà très avancé de ses malades.

amener une sténose laryngée fatale par cumulation de doses. (Mais on ne devrait pas non plus effectuer toujours une trachéotomie prophylactique dans les cas où une irradiation intense du larynx est inévitable.)

HINTZE se sert de grosses doses uniques filtrées par 3 Al. ou 0,5 Zn ou même de petites doses d'une durée de dix minutes, en 5 mois il va jusqu'à HED. Il traite ainsi un cancer du larynx qui deux ans après ne présente rien de suspect. Dans 3 autres cas, il observe la disparition plus ou moins complète des symptômes subjectifs. (Les modifications subies par les cartilages, contrôlées par l'examen microscopique, restent loin derrière celles des autres tissus. Les troubles observés par les malades avec la méthode intensive consistent surtout en sensation de corps étrangers et en sécheresse dans le cou et les voies aériennes supérieures.)

HALBERSTAEDTER, vérifiant 500 cas de malades irradiés en vue de la recherche de lésions éventuelles produites par les Rayons X, constate que pas un seul cas de lésion du larynx avec nécrose mortelle n'est à signaler.

Il conseille la technique suivante: 2 champs latéraux et 1 champ cervical, et toujours un seul champ par jour, tout en évitant toute irradiation faite sur la face antérieure du cou. En ne dépassant jamais 100% HED et avec des contrôles laryngés répétés, il n'observe que des troubles passagers: enrouement, secrétion muqueuse intense, dysphagée et troubles de la déglutition.

PRINZ (120) en 1926 avec la technique suivante (collier de paraffine, 180 KV2 1 1/2 MA, 0,8 Cu + 2 Al) applique dans le territoire de la tumeur dans chaque série une dose égale à 80 % HED.

Pas de lésions tardives malgré la dose élevée.

Les résultats sont variables, en partie excellents.

2 cas à diagnostic certain restent guéris cliniquement, 5 et 6 ans après le diagnostic.

KRAUSE (36) en 1928 constate qu'on n'a jamais signalé jusqu'à présent de lésion du larynx après irradiation de cette région dans les maladies de Basedow par la méthode suivante: 2 champs irradiés pendant 2 heures avec 2/3 HED et 0,5 Zn. Quand on était obligé d'opérer ultérieurement, il trouvait des adhérences du côté irradié et des hémorragies plus intenses.

SCHMIDT (136) en 1928 cite enfin 5 cas traités par les Rayons X.

Groupe 1: sur 2 cas traités:

1 cas amélioré depuis 9 mois, la tumeur primitive est guérie laryngologiquement. Les métastases ont pu être endiguées à plusieurs reprises, mais elles n'ont pas disparu.

Le 2e cas subit une trachéotomie.

Groupe 2:

sur 3 cas, 2 sont morts la même année, le 3e dans la première année après le traitement.

SGLAUER (142) en 1928 constate qu'on a publié en Europe environ 20 cas de graves lésions du larynx consécutives aux Rayons X. Il en cite un cas personnel et rappelle à ce propos quelques cas analogues observés en Amérique.

VON WENDEL (149) également n'a jamais eu de lésions tardives du larynx, malgré l'emploi de doses très élevées.

Nous pourrions allonger encore davantage cette énumération un peu sèche, mais les résultats thérapeutiques notés par tous les auteurs allemands de ces dernières années ont peu contribué en effet à maintenir la confiance dans la roentgenthérapie du cancer du larynx.

L'école allemande est presque unanime à envisager la radiothérapie des cancers du larynx de la manière suivante:

Les échecs fréquents produisent un profond désappointement en Allemagne. Les communications de JÜNGLING et de HOFMEISTER qui accusent formellement les Rayons X d'être la cause des nécroses observées, ne font qu'accroître le désarroi qui règne au sujet de l'emploi des Rayons X. Les radiothérapeutes allemands en arrivent à admettre que le véritable traitement des cancers du larynx est chirurgical: les résultats sont bons, si le néoplasme est strictement localisé au larynx. Les cancers qui ont dépassé les limites (bords) du larynx, échappent à la chirurgie par suite de la rapidité des récidives. Les Rayons X employés dans ces cas seulement, peuvent améliorer passagèrement l'état général des malades et les symptômes cliniques, mais très difficilement assurer la guérison définitive.

En fait la Roentgenthérapie pour le cancer du larynx serait impérieusement supérieure à la chirurgie, s'il n'y avait pas de grandes difficultés à cause de la sensibilité particulière de la muqueuse laryngée qui est la cause de l'oedème de la glotte. Plus dangereuses encore sont les lésions tardives, les nécroses, les ulcérations et la sclérose.

La Roentgenthérapie est indiquée pour des cancers qui ne peuvent être traités par d'autres méthodes. On assiste le plus souvent à une amélioration subjective et objective passagère de durée plus ou moins longue.

C'est ainsi que la thérapeutique du cancer du larynx était envisagée en Allemagne. Les résultats favorables publiés sont peu nombreux quoique réels pendant toute cette période. S'il y avait amélioration, celle-ci n'était le plus souvent que passagère, les échecs sont plus nombreux que les guérisons. On n'est pas d'accord sur la cause de ces échecs. Pour les uns, c'est la profondeur du siège du cancer qui fait que les cancers ne sont pas traités au moment favorable de leur stade de début. Pour d'autres les insuccès se-

raient dus à des fautes de technique: séances de durée trop courte, emploi de rayons mal filtrés ou de rayons à trop grande longueur d'onde. Quelques auteurs seulement rendent les grosses doses responsables des échecs et réclament un abaissement de la dose cancéricide utilisée. Dès 1923 WINTZ est à peu près le seul à défendre l'application intégrale de la dose cancéricide. Mais les Allemands, persuadés dès le début de la roentgenthérapie de la supériorité de leur méthode, avaient longtemps persisté à se servir des doses massives, sans se soucier des résultats thérapeutiques obtenus en France à l'aide de la nouvelle méthode de REGAUD et COUTARD.

2. — MÉTHODE DES DOSES FRACTIONNÉES.

Pendant que l'Allemagne et quelques autres pays voisins ne se servaient à peu près que de la méthode intensive de SEITZ et WINTZ et appliquaient la dose cancéricide (110 % HED), en France au contraire la roentgenthérapie des cancers du larynx s'effectue, dès 1920, selon les idées directrices de l'école française que développèrent dans la suite et mirent au point REGAUD et COUTARD, c'est-à-dire par le fractionnement et l'étalement des doses.

Nous reviendrons un peu plus loin sur les modalités de la technique préconisée par REGAUD et COUTARD. Pour le moment nous allons passer en revue, en respectant l'ordre chronologique de leur publication, les résultats cliniques obtenus ainsi de 1920 à 1930 en France et à l'étranger.

En juin 1921 COTTENOT (52) traite un cas de cancer du larynx qui avait dû être trachéotomisé auparavant, en appliquant 44 H en 6 jours avec la technique suivante: distance focale 20 cm, 1 MA, filtre: 8 mm Al. On l'irradie ultérieurement une deuxième fois de la même façon.

Les Dr. GUNSETT et SICHEL (70), en 1922, publient au congrès de Montpellier deux cas de cancer du larynx traités avec succès par les Rayons X pénétrants (selon la technique exposée en détail plus loin) dont l'un est actuellement encore en vie.

PARES (111) la même année, mais en se servant encore comme COTTENOT d'un appareillage ancien de radiothérapie moyennant pénétrante:

Commutateur tournant Drault, 2 MA, 22-25 centimètres d'étincelle, filtre 8 mm. Al. et en appliquant une dose totale de 60 H sur 4 champs latéraux (2 à gauche et 2 à droite) et en 18 séances réparties sur 3 semaines et égales à un total de 12 heures d'irradiation signale des résultats très encourageants.

De 10 cas traités ainsi, 5 sont considérés guéris cliniquement, mais ces résultats sont récents, ils ne remontent pas à plus d'un an. Dans 1 cas seulement, après la 5e séance, un œdème de la glotte nécessite une trachéotomie; généralement

les phénomènes généraux sont nuls, sauf une interruption du traitement durant 15 jours pour cachexie et asthénie.

D'autres auteurs tels que CASMAN, malgré ces beaux résultats, n'observent que des améliorations passagères.

Le Dr. ARCELIN traite également les cancers du larynx avec des doses fractionnées; il communique un cas à issue mortelle: après application de 78 H en 8 jours, en même temps qu'une fonte rapide de la tumeur, le malade fait une forte poussée de fièvre le 10e jour et meurt; ce décès est attribué à une résorbtion de toxines.

Pour RECHOU la roentgenthérapie profonde avec un filtre de 1 mm Al. donne également d'excellents résultats dans le traitement du larynx. Il en signale 8 guérisons, sans préciser davantage.

C'est alors en 1923, au congrès d'oto-rhino-laryngologie de Bordeaux que COUTARD et HAUTANT (56) publient les résultats des 12 premiers cas de cancers du larynx traités par eux à l'Institut du Radium. Ils signalent 75 % de survie allant de 15 à 26 mois. Sur les 9 malades survivants, 2 ont récidivé après 11 et 16 mois. L'un des deux a pu être traité à nouveau par la roentgenthérapie. L'autre a pu être thyrotomisé un an après l'irradiation, sans aucun accident cutané ou laryngé.

7 cas sur 12, soit 68 %, présentent une guérison apparente actuelle s'échelonnant sur 15—26 mois.

S'il s'agit de sarcome ou de lymphadénome du larynx, HAUTANT conseille l'emploi exclusif des Rayons X ou du Radium, les résultats seront bons. Si les tumeurs épithéliales sont opérables, l'extirpation précédera les Rayons X.

HALPHEN et COTTENOT (75) enregistrent plusieurs succès avec les Rayons X profonds dans quelques cas de cancer papillomateux de l'épiglotte et de la bande ventriculaire (corde). Le courage et la confiance dans les radiations semble renaître parmi les radiologues à la suite de ces statistiques réconfortantes.

Les résultats obtenus dans 9 cas inopérables sont satisfaisants pour REVERCHON, WORMS et HINTZ (127).

SARGNON et BERARD (133) de leur côté ont recours à la Curiethérapie endolaryngée après excision de la tumeur et appliquent des Rayons X après la cicatrisation.

PORTMANN et LACHAPELE (117) sont au contraire pessimistes: 12 cas sont tous suivis de mort, 2 cas très étendus traités par les Rayons X et seulement une survie de 5 et 11 mois. 12 autres cas sont autant d'échecs.

LERMOYEZ (96) au contraire a une guérison d'un épithélioma à globe muqueux, traité par l'application de 2 fois 25—30 H. espacés sur 14 semaines. En voici la relation résumée:

Mme P....

Cancer du larynx, à cheval sur les 2 cordes.

Biopsie: Il s'agit très probablement d'un épithélioma du type à globe muqueux.

Roentgenthérapie du 23 mai au 7 juin 1921.

Bobine Gaiffe No 3, interrupteur Ropiquet à courant continu, tubes Coolidge Pilon, 2—2, MA, distance spinthométrique de 32 cm avec filtre 16 mm Al., porté alors des dernières séances à 33,5 cm d'étincelle et 17 Al.

Distance focus-peau: 30 cm.

Champ cervical gauche	29,9 H en 6 heures 50 minutes
Champ cervical droit	24,5 H en 5 heures 40 minutes
Total pour 2 surfaces d'entrée .	54,4 H en 12 heures 30 minutes

31 mai 1921: 8 jours après début: dysphagie et douleurs post-roentgéniennes.

2 juin: douleurs à la déglutition très violentes; malgré cela on continue le traitement jusqu'aux doses considérées comme nécessaires.

Traitement terminé le 7 juin: déglutition devenue pratiquement impossible, parallèlement à l'accentuation des phénomènes subjectifs.

11 juin: rougeur intense superficielle en 2 points de la muqueuse des cartilages aryténoïdes.

13 juin: apparition de l'érythème cutané avec pigmentation marquée.

18 juin: radioépidermite cutanée non exsudative, en même temps disparition des lésions post-roentgeniennes des aryténoïdes, ainsi que des phénomènes douloureux, alors que la muqueuse du larynx proprement dit, normale jusqu'à présent, présente une rougeur diffuse.

La radioépidermite disparaît au 25e jour. Les lésions des muqueuses normalement tapissées d'un épithélioma pavimenteux (cordes vocales, aryténoïdes) ont précédé celles de la muqueuse à épithélium cylindrique du larynx et ont été plus marquées. Elle se manifeste plus de 10 jours avant la lésion de l'épithélium cylindrique.

5 novembre 1921: belle image laryngologique malgré laryngite aigue en voie de guérison.

LERMOYEZ semble enthousiaste de cette méthode, «en l'espèce la supériorité de la roentgenthérapie sur la chirurgie paraît évidente», «*l'ampoule surpasse le bistouri*», mais il n'a qu'un recul de 5 mois pour affirmer que la radiothérapie a su rétablir momentanément une voix et une vie normales. Pour lui, «la radiothérapie profonde pas plus que la chirurgie, n'assure la disparition complète et définitive d'un cancer: on obtient une guérison clinique.»

LUC (9), en 1923, relate l'observation clinique suivante:

Mme L..., âgée de 57 ans: examen laryngoscopique le 21 septembre 1922: corde vocale gauche immobile, augmentée de volume et hérissée de végétations. Biopsie: épithélioma malpighien à globes épidermiques parakératosiques, forme intermédiaire entre le spino-cellulaire type et le baso-cellulaire.

La roentgenthérapie est acceptée.

Sous 150—160.000 KV. 12 mm. Al. Distance anticathode-peau: 35 centimètres.

Le traitement est commencé le 6 octobre et continué les jours suivants en alternant les deux côtés du larynx; il est effectué en 11 jours: onze heures d'irradiations réparties sur les faces latérales du larynx: 6 heures à gauche, 5 heures à droite. En tout 11 heures en 11 jours.

Le 13 octobre, après 6 séances, l'hémi-larynx gauche est toujours immobile, corde vocale pâle gonflée du double, mais mobilité et volume de la corde vocale ne font guère de progrès.

9 février: l'examen laryngoscopique commence à parler dans le sens d'une récidive.

Le 10 mars la récidive ne fait plus de doute. La thyrotomie est proposée à la malade, acceptée par elle et exécutée le 13 mars: cordectomie totale gauche.

Suites immédiates des plus satisfaisantes: au bout de 48 heures la plaie déjà solidement réunie semble en bonne voie de cicatrisation, mais le surlendemain, le 17 mars, la plaie est trouvée désunie à ses deux extrémités laissant s'écouler par cette double ouverture du pus jaune fétide. Cette désunion s'accentua et se compléta les jours suivants; bientôt l'épaisseur des parties molles sous-cutanées apparaît transformée en masses sphacélées, horriblement fétides qui s'éliminent peu à peu pendant la quinzaine suivante. Au fond de ce clapier on pouvait voir la lame du cartilage thyroïde également désunie et dont une partie s'expulsa par petits fragments.

La malade est pansée tous les jours.

Le 19 avril la plaie est spontanément réunie et presque cicatrisée. Il n'y a toujours pas apparence de récidive.

Quelle fut la cause des accidents gangréneux post-opératoires? Une région qui vient d'être soumise à de longues et fréquentes séances d'irradiation profonde, se trouve de ce fait transformée en un «*noli me tangere chirurgical*», période de latence ou d'attente encore à déterminer.

D'autre part une nouvelle biopsie avait conclu entretemps à un épithélioma spino-cellulaire typique, pur.

POUGET signale en 1923 un cas de cancer spino-cellulaire du 1/3 postérieur de la corde vocale droit. L'exérèse large est suivie d'une récidive en 3 semaines. La roentgenthérapie profonde en amène en 1 1/2 mois la guérison complète avec reconstitution complète de la corde lésée. Le malade guéri depuis plus d'un an est contrôlé de façon régulière.

D'autre part le même auteur publie (119), mais en 1929 seulement, un 2e cas traité par les Rayons X en 1922, donc presqu'à la même époque que le précédent.

Malade âgé de 56 ans, vu en janvier 1922: tumeur localisée à la corde vocale droite (du volume d'un gros pois). Exérèse. Récidive intéressant toute la corde droite, laissant la bande ventriculaire libre. Biopsie: épithélioma spino-cellulaire.

Roentgenthérapie du 29 mars au 13 avril 1922 (Réchou):

2 portes d'entrée: cervicale gauche et droite, au niveau des cordes vocales, avec radiolimitateur de 9 centimètres de diamètre, cuve à huile, 40 cm. d'étincelle, distance anticathode-peau: 28 centimètres, filtre 50/10 aluminium.

Côté droit: 6 séances, soit total de 4 1/2 heures: 30 H.
„ gauche: 6 „ „ „ 4 „ 25 H.
Dose totale: 55 H en 8 h. 1/2 d'irradiation.

Oedème, fausses membranes et dysphagie pénible disparaissent en 8 jours. — Fin mai le larynx est redevenu normal. Le malade reprend ses occupations. La guérison se maintient en 1929.

JACOD (83) préconise depuis 1923 pour toutes les formes d'épithélioma laryngé ou prélaryngé, l'association roentgenthérapie préalable, exérèse consécutive. (La radiothérapie profonde, pour lui, n'a pas pour but de détruire définitivement la tumeur, mais de stériliser les infiltrations histologiques, les lymphangites et de réduire l'ablation à celle de l'implantation tumorale et de ganglions s'il y a lieu. Exérèse économique après un intervalle qui varie suivant l'évolution des radiobrûlures cutanées et muqueuses.)

Il présente 3 cas traités par l'association Rayons X et chirurgie. Les résultats datent de 5 ans, 3 1/2 ans et 2 1/2 ans. Les deux premiers malades avaient un cancer limité aux 2/3 antérieurs d'un côté du vestibule y compris corde vocale encore mobile et bandes correspondantes. Ils sont restés guéris, l'un a une survie de 5 ans, l'autre de 3 1/2 ans.

Le 3e est un cancer exolaryngé qui après 2 1/2 ans de survie fait une récidive.

LANNOIS et JACOD de Lyon (89) considèrent les Rayons X comme l'arme la plus efficace contre le cancer mais elle est encore en pleine évolution.

En présence de l'amélioration procurée par la radiothérapie, les malades refusèrent toute intervention.

3 laryngés: 1 vestibule plus épiglotte
1 glotte et sous-glotte
1 corde vocale encore mobile (sans récidive)

TEXIER (146) en 1926 signale le cas d'un homme de 77 ans à l'examen du larynx duquel on trouve une tumeur grisâtre sessile, libre de toute adhérence à l'épiglotte. Ablation de la tumeur presque totale.

Examen histologique : sarcome à grandes cellules fusiformes. Traité par Rayons X profonds, la voix du malade est trouvée très améliorée après 1 mois.

Au bout de quelques mois voix redevenue claire et larynx d'aspect normal. Depuis 3 ans aucune récidive.

CHUITAN et KERGROHLEN (49) en 1925 publient 6 observations de cancer du larynx traités soit par les Rayons X, soit par le Radium. La radiothérapie appliquée pour des cas encore peu avancés donne après une première série d'irradiations (1.000 R dès première séance) des résultats heureux se caractérisant par la disparition de la tumeur et par l'amélioration clinique.

« Dans les cas où, dès la première irradiation, l'épithélioma réagit favorablement, la radiothérapie doit être employée d'abord, quitte à compléter son action pour une guérison durable, et en cas d'adénopathie avec Curiethérapie et Chirurgie ou le Radium seul. »

La deuxième observation présente un cas typique de néoplasme endolaryngé stérilisé par la radiothérapie seule.

Observation II: Mme Le P...., 40 ans, consulte le 10 septembre 1924 pour un enrouement dont le début remonterait à 2 ans environ.

A l'examen laryngologique: corde vocale droite rosée, épaissie et doublée de volume; infiltration dure qui s'étend de l'aryténoïde droit à la partie tout à fait antérieure de la corde droite et qui a également envahi la bande ventriculaire droite, qui présente un aspect cartonné.

Il n'a pas été pratiqué de biopsie, mais cliniquement le diagnostic d'épithélioma à forme infiltrante ne peut faire de doute.

Pas d'envahissement ganglionnaire.

Le 26 janvier, on commence le traitement par radiothérapie profonde en filtrant à l'aide de 8/10 de Cu par 2 portes d'entrée jusqu'à un total de 6.000 R.

Dès le 12 février, réaction très vive du larynx, vascularisation intense. Elle a presque disparu un mois après le traitement. Les replis aryténo-épiglottiques ont repris leur apparence normale, la corde vocale droite est encore épaissie et rouge dans son 1/3 antérieur. Le 13 mars la corde vocale droite a repris sa dimension normale.

En résumé, 45 jours après le début du traitement on constate une guérison clinique.

Observation IV: M. L..., 20 ans, néoplasme de la corde vocale gauche. 5.000 R. filtre 5 Al. guérison clinique. 6 mois après récidive rapide ganglionnaire cervicale droite: biopsie confirme les caractères de tumeur primitive, ép. malphighien à cellules basales; malgré l'emploi de radium meurt un an après de cachexie.

Ce sont malheureusement des résultats auxquels manquent le recul du temps, mais la chirurgie est toujours plus ou moins mutilante. Méthode: 8.300 R. en 1 1/2 mois, 4 champs, 5/10 Zu.

PROBY (121) en janvier 1925 examine un homme qui se plaint d'enrouement et de dysphonie depuis octobre 1924. Il présente au cou un ganglion peu mobile et l'examen laryngé montre une tumeur bourgeonnante de l'aryténoïde gauche (BW négatif). Le diagnostic de cancer laryngé est porté, mais la biopsie faite à deux reprises répond toujours: lésion d'endartérité et d'inflammation pouvant faire penser à la syphilis. Un traitement au Novar est institué, sans résultat. En présence de ces signes contradictoires et de l'extension de la tumeur vers l'épiglotte (repli ary-épiglottique ulcéré), une nouvelle biopsie est faite: épithélioma épaissi conservant son architecture et sa disposition normale, mais présentant une certaine anarchie cellulaire. Quelques cellules très volumineuses, d'autres présentent des figures de mitoses. Stroma conjonctif, sous-jacent infiltré de cellules inflammatoires, la plupart du type plasmocyte. En somme aspect d'une diskératose suspecte de dégénérescence maligne; au point de vue thérapeutique on peut donc admettre la malignité.

L'ulcération envahit toute la face laryngée de l'épiglotte; le malade a eu une abondante hémorragie et accepte finalement la radiothérapie.

12 juin: application par volet cutané sur le côté gauche de rayons non filtrés avec 3 mA d'intensité, 17 cm. d'étincelle, ampoule Coolidge à 22 cm de distance, pendant 50 minutes, soit 5.417 R. environ. Une autre irradiation est faite sur la partie antérieure de la région cervicale gauche à 23 cm. de distance pendant 1 heure, soit 6.500 R.

Les suites ont été bonnes: 10 jours après érythème généralisé du larynx, l'ulcération et l'oedème se sont affaissés peu à peu. En juillet aryténoïde gauche et région aryténoïdienne encore un peu augmentés de volume. En octobre 1925 le malade continue à aller bien, l'ulcération n'est pas complètement cicatrisée, mais ne s'étend pas.

GRANET (67) présente en 1927 le cas suivant:

Juillet 1923: néoplasme de la corde vocale gauche. Malgré BW négatif et traitement d'épreuve, les lésions ne rétrocèdent pas.

Biopsie août 1923: épithélium pavimenteux stratifié leucoplasique qui, en certains endroits, prend un aspect très irrégulier, l'épithélium envoie ses digitations dans la profondeur et semble par endroit rompre la basale et s'effilocher dans un stroma inflammatoire.

L'interprétation est rendue difficile par l'imprécision de l'orientation, néanmoins mitose, monstruosités, anarchie cellulaire parlent en faveur du diagnostic d'épithélioma spino-cellulaire au début développé sur terrain leucoplasique.

On soumet le malade, en raison de son état général, à un traitement radiothérapique.

On fait 2 portes d'entrée latérales: 1 gauche de 2.000 R.
1 droite de 3.500 R.

« Ce traitement a été espacé sur 3 semaines; à la fin de septembre 1923, l'aspect granité de la corde avait disparu, il ne reste plus qu'une rougeur diffuse. La corde vocale a repris son aspect nacré habituel; sa voix a reparu et actuellement, mai 1927, voici un malade qui depuis plus de 3 ans et demi présente une guérison définitive. »

GAUDUCHAUX, TEXIER et LEVESQUE, (65) en 1928 publient les 3 cas intéressants suivants :

1) Mme M..., 57 ans. 29 juin 1925: vaste ulcération bourgeonnante, d'aspect épithéliomateux, de l'aryténoïde et du repli aryténo-épiglottique droits: bande ventriculaire et corde vocale saines. Mobilité de l'hémi-larynx droit nettement diminuée. Pas de ganglions perceptibles.

Biopsie (considérée comme insuffisante): lésions inflammatoires du chorion et hyperplasie légère de l'épithélium de revêtement.

Malgré réponse négative de la biopsie : *Radiothérapie :* du 27 juillet au 11 septembre 1925, en 8 heures réparties également en 4 champs: 2 latéraux, 1 antérieur, 1 postérieur.

Dose totale à la peau: 17.000 R., Tension 180.000 volts. Distance anti-cathode peau: 35 cm. Appareillage: Bobine Casel de 60 cm. d'étincelle.

20 jours après le début du traitement: ulcération complètement cicatrisée. Toute la région nivelée et d'aspect normal. Mobilité de l'hémi-larynx toujours légèrement, mais nettement diminuée.

5 octobre 1925. Très bon état général. Pas de menace de récidive. La 1/2 droite du larynx a retrouvé sa mobilité.

Le malade a été examiné régulièrement depuis cette époque et la cicatrisation se maintient parfaitement.

2) Mme M..., 58 ans, avril 1926. Enrouement depuis 1923: épithélioma spino-cellulaire de toute la corde vocale gauche. Bande ventriculaire et aryténoïdes paraissent sains et bien mobiles.

18 mai 1926, thyrotomie et cordectomie gauche.

21 mai, ablation de la canule. Bonne cicatrisation de la plaie.

Biopsies: 1) *avant l'ablation:* épithélioma épidermoïde infiltrant formé de cordons anastomosés et de lobules. Evolution épidermoïde du type des muqueuses à stratification complète. Au centre de quelques lobules des globes épidermiques kératosiques et surtout parakératosiques. Activité carykynétique peu marquée. Stroma conjonctif fibrillaire bien développé avec quelques amas lymphocytaires et rares plasmocytes. Vaisseaux sanguins normaux.

2) *après ablation:* même type histologique, mais stroma conjonctif très développé, riche en plasmocytes. En certains points envahissement des lobules épithéliomateux par des polynucléaires avec formation giganto-cellulaire.

Radiothérapie du 31 mai au 15 juin 1926.

6 heures réparties également en 4 champs: 2 latéraux, un antérieur, un postérieur.

Dose totale à la peau: 13.000 R. Distance anticathode peau 35 cm. Tension 180.000 volts — même appareillage.

La malade a été revue régulièrement. La voix a presque le timbre normal. Bonne cicatrice de la région de la corde vocale. Pas de trace de récidive; bonne mobilité de la moitié gauche du larynx.

3) M. G..., 53 ans, ayant exercé pendant de nombreuses années la profession de chantre. Vers l'âge de 40 ans, à la suite d'un violent effort de voix, M. G... présenta quelques crachats sanguinolents et resta presque aphone pendant deux mois. La voix, dans la suite, ne redevint jamais normale.

En 1915, consulte le docteur Texier: laryngite catarrhale chronique. La suppression du tabac est ordonnée.

En septembre 1922, M. G... se présente de nouveau à notre consultation. L'enrouement est plus prononcé depuis quelques mois et l'état général moins bon.

A l'examen, on constate un néoplasme typique du larynx: toute la région ventriculaire gauche est infiltrée, d'aspect papillomateux et framboisé. La moitié gauche du larynx est nettement immobilisée. Pas de tirage sauf dans les efforts.

Biopsie: Epithélioma baso-cellulaire (docteurs Monnier et Castagnary). Traitement radiothérapique: docteur Brillouet.

Malade irradié par deux champs latéraux.

10 heures côté gauche, du 3 novembre au 14 novembre 1922.

10 heures côté droit, du 14 novembre au 27 novembre 1922.

Crédence Gaiffe, transformateur No 2, coolidge type Standard. Filtre: 13 mm. 5 et 14 mm. 5 d'aluminium.

Etincelle équivalente à 25 centimètres. Intensité 2 Ma:

Distance de l'anticathode: 20 centimètres.

Le traitement radiothérapique fut très bien supporté. L'érythème pharyngé persista trois semaines environ. L'état général s'a-

méliora rapidement. Trois mois après la fin du traitement, la voix avait un timbre à peu près normal. Le malade a été revu en février 1926 la guérison se maintient avec un très bon état général. En 1928 il est toujours en excellent état et ne présente aucune menace de récidive.

LEDOUX-LEBARD, PIOT et GOUBERT (92) relatent en 1928 deux observations de cancer du larynx traités par la rédiothérapie pénétrante.

La première : un épithélioma spinocellulaire débute sur la corde vocale droite chez un homme de 55 ans. 6 semaines après le début d'un traitement distribuant à droite 3500 R. et à gauche 2.200 R., à une distance de 40 cm., avec 5/10 Zn, il n'y a plus de trace de néoplasme. La guérison s'est maintenue depuis 4 ans.

Dans la seconde il doit s'agir d'un cancer exolaryngé. 4 champs, 10/10 Cu, 9.500 R. + 600 R. Amélioration nette. Le malade vit amélioré 1 an après le début du traitement. Le délai est insuffisant, à notre avis, pour être noté comme guérison définitive.

Pour LEDOUX et SLUYS (93), en 1928, les cancers du larynx au début et strictement localisés à la partie libre des cordes vocales, doivent revenir au chirurgien. Ils disent que la roentgenthérapie n'a donné que des résultats médiocres et inconstants. De plus, elle peut provoquer de redoutables accidents de radiochondro-nécrose (cependant plus fréquente en curiethérapie). Pour l'éviter ils conseillent leur méthode radio-chirurgicale.

M. GUNSETT n'a jamais observé de radio-chondro-nécrose: il l'attribue quand elle survient à une technique défectueuse. Pour COUTARD et HAUTANT c'est également la preuve d'une faute de technique. La radionécrose du cartilage pour eux est toujours accompagnée d'une nécrose de tous les tissus environnants.

En 1930 au cours de la journée consacrée au traitement du cancer du larynx, plusieurs communications furent faites à Strasbourg par différents auteurs français, belges et espagnols.

LEMAITRE (94) a traité depuis 8 ans à Lille sur un total de 55 cas de cancer du larynx, 44 par la roentgenthérapie profonde avec la technique suivante:

200 KV, 41 centimètres d'étincelle, 4 milliampères.

Filtration: 1/2 millimètre de cuivre et 2 millimètres d'aluminium (1/2 Cu + 2 Al) = 2 champs cervico-latéraux.

4.500 à 5.000 R. Solomon par champ à raison de 1.000 R. par jour, dose totale répartie sur 15 jours environ.

Résultatts: généralement bons: amélioration importante et guérison apparente 13 fois sur 42 cas, soit 40 % des observations après un an.

Guérisons au-delà de 2 ans: 2 cas.

1 guérison de plus de 2 ans.

1 guérison maintenue pendant 6 ans et demi: homme de 42 ans traité en octobre 1923 pour un néoplasme arythéno-épiglottique, avec ganglions sous-maxillaires. 4.500 R. sur chacun des 2 champs d'irradiation cervico-latéraux.

En octobre 1923:	champ	cervico-latéral	gauche:	4.500 R.
	„	„	droit:	4.500 R.
En février 1924:	„	„	gauche:	4.500 R.
(traitement de consolidation)	„	„	droit:	4.500 R.

Mai 1930: Récidive avec infiltration cervicale, soumise au traitement curiethérapique.

L'auteur n'a jamais relevé d'accident de radionécrose malgré la grosse dose de 2 × 9.000 R appliquée dans l'espace de 5 mois.

CARULLA et PELLICER (47) de Barcelone traitent depuis 1921 les cancers du larynx selon les indications suivantes:

Ils les irradient après avoir confectionné préalablement un moule de paraffine carré en 2 pièces antérieures et postérieures qui encadrent tout le cou de manière régulière et géométrique, cela dans le but d'homogénéiser la distribution des doses de Rayons X.

En 1921 et 1922, sous l'influence de la définition de la dose cancéricide de SEITZ et WINTZ, ils arrivent par le calcul à donner 120—130 % de HED au niveau du larynx, en répartissant l'irradiation en un temps très court de 2, 3 ou 4 jours, à raison d'un champ par jour.

Sur les 20 cas traités selon cette méthode, 2 sont encore en vie en 1930, avec une guérison définitive de 8—9 ans.

Avec cette technique qui agissait vite et avec force, et malgré la protection avec un collier, ils observent un cas de nécrose des cartilages.

Dans 4 de ces 20 cas, il a fallu pratiquer la trachéotomie d'urgence, à la suite des oedèmes intenses observés au niveau du larynx.

Pour humaniser en quelque sorte le traitement « ils en arrivent à abaisser les doses à 110 % pour les épithéliomas résistants et à 90—110 % pour les épithéliomas plus sensibles. La répartition de la dose cancéricide doit se faire dans un « temps optimum de 15 à 20 jours » et en autant de séances de 1/2 à 1 heure par jour (200 KV; 3—4 MA; 2 champs latéraux de 10 à 15 cm^2 de surface; distance anticathode-peau 50 à 60 cm.; filtre 1/2 à 1 Zn ou Cu + 2 Al). Avec en plus un moule de paraffine ou de pâte Columbia, les ganglions reçoivent toujours des doses supérieures à 100 %. Ils sont d'avis de rejeter plutôt les techniques basées sur la radioépidermite et de respecter avec grand soin l'intégrité de la peau.

Actuellement ils ont délaissé le calcul de la dose érythème et ils appliquent jusqu'à 1.800—2.000 r par champ latéral et localisent ainsi sur le larynx près de 2.000 r (moule de paraffine avec filtre de 1 Cu et avec irradiation étalée sur 15—20 jours) avec la même technique pour le reste.

Avec cette nouvelle méthode CARULLA et PELLICER irradient 20 malades de 1923 à 1925. Les réactions sont bien moindres, presque nulles, le mal des rayons est minime; très légère dysphagie seulement, jamais de nécrose laryngée.

1926: Cette série donne 4 guérisons apparentes (20 %),
5 régressions se maintenant après 1 an,
6 régressions moins notables,
1 échec absolu.

En 1930, cette statistique se trouve modifiée de la façon suivante:

3 guérisons définitives de 6 à 7 ans (15 %),
de ces 3 cas, deux sont des cancers endo-laryngés,
l'un du type pavimenteux mixte,
l'autre un spino-cellulaire pur.

De 1926 à 1930, ils ont traité 66 épithéliomas du larynx, mais ils ne veulent considérer que les cas contrôlés pendant « plus de 5 ans ».

Les doses sont actuellement réparties sur une durée de 1 mois à 1 mois et demi.

Voici les résultats communiqués par le professeur TAPIA (143) de Madrid, en 1930:

Des 172 cancers du larynx traités par lui:
165 malades sont améliorés passagèrement ou non influencés par le traitement;
4 malades présentent une aggravation immédiate de leur état;
3 enfin ont des guérisons de plus de 4 ans.

TAPIA ne spécifie ni le pourcentage des cancers extrinsèques, ni celui des cancers intrinsèques du larynx. Cela est regrettable.

JOLY (85) a traité personnellement 31 cas de cancers du larynx, ou de cancers propagés au larynx, il ne donne pas de statistique, mais seulement des observations types. En voici deux, résumées:

1) M. C..., âgé de 60 ans. Le 25 mai 1929 thyrotomie suivie d'ablation d'un épithélioma et de cordectomie droite: «Epithélioma spino-cellulaire, faux globes cornés. Mitoses nombreuses, parfois atypiques». En septembre 1929: bourgeon à la commissure antérieure.

Du 4 octobre au 12 novembre: 12 séances espacées chacune de 5 jours; 3.000 R sur 2 champs latéraux; rayons filtrés à 2 mm. zinc.

Aûcune réaction ni locale, ni générale.

Fin novembre: état général complètement remonté et voix à timbre presque normal.

En décembre, «le larynx ne présente actuellement absolument rien d'anormal. La corde droite qui avait été enlevée au mois de mai, est reconstituée et la mobilité est normale. On ne voit plus aucun bourgeon, ni à droite, ni à gauche.»

Guérison clinique de près d'un an en 1930.

2) M. K..., 30 juin 1926: biopsie: papillome de la corde vocale droite.

18 août 1926 : nouvelle biopsie : tumeur bourgeonnante de la corde vocale droite, du volume d'un haricot, et immobilisation absolue de l'hémilarynx correspondant. Pas d'adénopathie.

Aphonie. — Emphysème pulmonaire et dyspnée continuelle plaident en faveur d'un traitement aux Rayons X.

Du 24 août au 9 septembre 1926:

6.000 R répartis sur 3 portes d'entrée à raison de 500 R par séances espacées de 2 jours. Filtre: 2 Zn.

Régression apparente complète, l'aphonie persiste.

Récidive en décembre 1927. 2e traitement aux Rayons X identique au premier.

Amélioration moins durable: récidive en mars 1928.

Un 3e traitement amène la régression complète de la lésion locale, mais l'état général décline progressivement. Mort en novembre 1928, 2 ans après le début du traitement par les Rayons X.

JOLY a eu l'occasion de traiter un cas de sarcome du larynx dont la disparition fut maintenue pendant 1 an et demi.

Plus récemment en mai 1932, MOLINIE et GARCIN (104) publient les résultats suivants obtenus par eux avec la radiothérapie profonde.

2 cas: néoplasmes de la corde vocale:
dont *1 guérison* depuis 3 ans sans récidive
et *1 amélioration* pendant 3 ans suivie de récidive.

2 cas: néoplasmes de toute une moitié du larynx:
1 guérison depuis 16 mois sans récidive,
1 aggravation suivie de *mort* rapide.

Pour MOLINIE la radiothérapie donne dans l'ensemble des résultats inférieurs à ceux de la chirurgie. « La radiothérapie profonde constitue une ressource précieuse chez les sujets qui refusent catégoriquement l'opération. »

De plus, en cas de succès, la guérison s'obtient non seulement sans mutilation, mais encore avec une restitution fonctionnelle parfaite.

4. — LA RŒNTGENTHÉRAPIE DES CANCERS DU LARYNX A L'INSTITUT DU RADIUM A PARIS.

Cependant l'aspect de la question change avec les publications de COUTARD et surtout avec la statistique que COUTARD a publiée en juillet 1931 au 3e Congrès international de Radiologie (53). Celle-ci concerne la roentgenthérapie des épithéliomas de l'amygdale, de l'hypopharynx et du larynx à l'Institut du Radium de Paris au cours des années 1920 à 1926. Nous n'en retiendrons que celle qui traite des cancers du larynx.

Tableau des cancers du larynx traités de 1920 à 1926 à l'Institut du Radium à Paris.

Années	Cas traités	guérisons locales 2 ans après traitement	morts après plus de 2 ans de guérison locale — Cause :	sans signe de cancer 1 Janv. 1931
1921	8	4		4
1922	11	1	1 mort accident 4e année cardiaque	0
1923	12	2		2
1924	12	3	2 tbc 3 1/2 ans métast. thor. 3 1/2 ans	1
1925	17	6		6
1926	17	9		9
Totaux	78	25 (32 %)	3 (4 %)	22 (28 %)

Cancers du larynx:

Proportion de guérisons contrôlées

3	ans	après	traitement	32 %.
5	„	„	„	21 %.
8	„	„	„	21 %.

Cancers du pharynx:

Proportion de guérisons contrôlées

3	ans	après	traitement	14 %.
5	„	„	„	14 %.
8	„	„	„	5 %.

A la suite de ces beaux résultats, obtenus par COUTARD, il nous semble tout indiqué de rappeler ici dans ses grandes lignes les modalités de la technique qui sert de base à COUTARD pour le traitement des cancers du larynx à l'Institut du Radium à Paris.

COUTARD respecte toujours selon les idées directrices de REGAUD l'unité du traitement: la dose avec laquelle on veut obtenir la destruction et la disparition d'un néoplasme est et doit toujours être appliquée en un seul traitement. Celui-ci consiste en l'administration d'une dose totale convenablement choisie suivant les caractères biologiques du néoplasme envisagé.

COUTARD se sert comme base pour son dosage de la *dose épidermicide* qu'il définit de la façon suivante: « C'est une dose de 4.000—5.000 r internationaux appliqués à une distance focale de 50 centimètres sur un champ de 50 centimètres carrés (175 KV, 2 millimètres de zinc, 4 MA), distribuée en 10 jours à raison de 2 séances quotidiennes d'une heure chacune, soit en 20 heures, sur la même surface latérale du cou qui détermine entre les vingt-sixième et vingt-huitième jours la chute de l'épiderme avec mise à nu du derme, lésion qui doit être réparée entre le quarantième et le quarante-deuxième jour sans laisser aucune trace apparente. » Cette technique implique une intensité de 4 r par minute.

Suivant les dimensions et le genre de sensibilité du néoplasme envisagé, la dose totale sera répartie sur 15, 20, 25, 35 (et même 40) jours consécutifs, sans interruption, à moins que l'état général et la réaction du malade n'exigent un espacement plus considérable des séances. (Pour certains cas dépassant exceptionnellement 30 jours, COUTARD applique la dose totale en 2 ou 3 séries dont la première doit toujours être la plus importante.)

La *dose totale cutanée*, c'est-à-dire mesurée à la peau, dont COUTARD se sert habituellement, oscille en général pour le cancer du larynx entre 6.500 et 7.500 r internationaux répartis sur 15 à 21 jours. C'est avec ces indications qu'il a obtenu les meilleurs résultats. Mais il a atteint et dépassé pour d'autres cancers la dose de 12.000 r en 40 jours.

Femmes: 3 cas guéris: avec 4.900 r en 9 jours.
„ 5.400 r en 16 jours.
„ 8.000 r en 29 jours.

Hommes: 19 cas guéris dont:

1	reçoit	6.000 r en 8 jours
2	reçoivent	6.800 r en 11 jours
		8.500
2	„	5.600 r en 12 jours
		6.600
11	„	6.500—7.100 r en 15—21 jours
3	„	7.500 r en 39 jours.

7.000 à 8.000 r étaient appliqués, en 15 jours à peu près, pour des lésions petites, de 50 centimètres carrés de surface pour les cancers endo-laryngés, en 20—25 jours pour des cancers plus étendus.

Pour le cancer du larynx, COUTARD répartit cette dose de la façon suivante: Il applique la dose totale de Rayons X choisie sur la face latérale du cou, par 2 champs symétriques. Le champ situé du côté du siège du cancer reçoit la dose épidermicide alors que le côté opposé et sain recuille le reste de la dose totale de Rayons X prévue. Le total des r internationaux répartis sur les 2 champs doit être approximativement constitué par le double de la dose profonde prévue.

Pour lui les doses profondes nécessaires à la destruction des cancers varient suivant le type histologique établi par la biopsie. Les cancers du larynx qui ont la sensibilité analogue à celle de l'épithélium des muqueuses nécessitent une dose au moins égale à celle qui provoque la radio-épithélite ou radiomucosite. Cette dose étant égale à 3.500 r, pour arriver à les placer in situ (loco dolenti), il faudra irradier la région du larynx avec une dose totale au moins double, soit 7.000 r. Il les répartira de la façon suivante: du côté du siège de la lésion, le champ cervical recevra par exemple 4.500 r, la dose épidermicide, alors que le côté opposé recevra la différence, soit 2.500 r.

Mais s'il s'agit d'un néoplasme moins sensible dont la radiosensibilité se rapproche de celle de l'épithélium cutané, la dose profonde à atteindre devra être égale à la dose épidermicide, soit 4.500 r. Pour les réaliser il faudrait appliquer en surface la somme considérable de 9.000 r. Or, l'application d'une pareille dose est pratiquement presque irréalisable, car elle risque de causer des troubles considérables de la muqueuse et aussi de la peau et des accidents généraux plus ou moins graves. COUTARD a d'ailleurs constaté lui-même que « l'effet cancéricide ne s'est pas accru proportionnellement aux doses, ni non plus proportionnellement au temps », même avec des doses supérieures à 8.500 r internationaux il n'y avait plus de guérison à escompter. Ce sont donc les doses comprises entre 7.000 et 8.000 r qui réalisent la dose optima à employer pour enrayer l'évolution des cancers du larynx. Cela revient à donner à peu près la même dose

qu'il s'agisse d'un épithélioma du type cutané ou d'un épithélioma du type muqueux.

La répartition journalière de la dose totale est réalisée de la façon suivante: On applique 200—900 r par jour en une séance de 1 heure au plus. Si la dose à appliquer nécessite une irradiation d'une durée supérieure à 1 heure, ce qui est habituellement le cas à l'Institut du Radium de Paris, elle est administrée en 2 séances quotidiennes, une le matin et l'autre le soir, d'une durée de 1 heure chacune.

Les conditions physiques qui président au traitement ont été ainsi établies par COUTARD; elles ont d'ailleurs légèrement varié au début comme cela ressort du tableau suivant:

Années	Voltage KV	Milliampères MA	Filtre	Distance focale
1921	130-140 KV	2,5-3 MA	- 10) - 12) Al - 14)	35-40 cm.
1922	175	4,5	1-1,5 Zn	id.
de 1923 à 1932	175-190	4,5	2 Zn + 3 Al 1 cm. bois (contre le rayonnt sec. du zinc)	45-50 cm.

La distance focale (anti-cathode peau) dont se sert COUTARD à l'Institut du Radium est de 40—50 centimètres en moyenne depuis 1922. Il obtient ainsi en augmentant la distance focale des séances d'irradiation également plus longues.

L'effet biologique qui sert à limiter la dose d'irradiation c'est, comme nous venons de le dire, l'apparition de la *réaction épidermicide* de REGAUD et NOGIER. Celle-ce apparaît entre le 26e et le 28e jour et se trouve réparée après 42 jours sans laisser de traces apparentes quand la dose totale n'est pas trop élevée. Plus la dose est grande, plus la durée de réparation sera également plus longue. Par cet étalement sur un temps plus long la réaction sur la peau sera affaiblie.

Le temps d'évolution de la radiolésion épidermique peut donc également constituer lui-même un contrôle biologique de la dose et de la bonne répartition d'un traitement.

En général la vitesse d'involution du néoplasme et de la disparition des masses ganglionnaires infiltrées est très grande, se faisant en 8, 15 ou 25 jours suivant les cas, donc de façon inégale à cause de la structure histologique, du degré d'infiltration et d'infection du néoplasme.

Au niveau des muqueuses, il y a également production d'une réaction plus ou moins intense, de la *radioépithélite*,

qui apparaît sous la forme de fausses membranes recouvrant toutes les muqueuses. Un minimum de 3.500 r y est nécessaire.

Si le traitement intensif est court, toutes les muqueuses des voies aériennes supérieures se recouvrent en même temps de ces fausses membranes, la différenciation chronologique des sensibilités épithéliales n'apparaît pas. Si au contraire le traitement est fait en un temps plus long, on voit apparaître les fausses membranes au niveau du voile du palais et des piliers (la plus radiosensible des muqueuses) au 13e jour, au niveau des joues les 16e—17e jours, sur la face laryngée de l'épiglotte et sur le versant laryngé de l'espace interaryténoïdien le 18e jour et sur les cordes vocales au 20e—22e jour après le début du traitement aux Rayons X.

La radioépithélite commence à se réparer au moment de l'apparition de la radioépidermite, soit entre le 26e et le 28e jour.

« Les différences dans la date d'apparition des radioépithélites, sur les différents revêtements muqueux d'une même région, nous renseignent sur certaines différences de radiosensibilité des épithéliomas qui prennent naissance sur les muqueuses. La connaissance aussi précise que possible des temps d'apparition des radioépithélites, peut avoir dans certain cas une importance considérable pour le choix de la durée du traitement. »

Pour COUTARD les cancers à siège cordial pur, glottique et même sous-glottique qui n'infiltrent que très peu les muscles laryngés, laissent à l'organe sa mobilité quasi normale, malgré un volume souvent considérable, guérissent facilement grâce à leur radiosensibilité: ils offrent un succès constant à la roentgenthérapie. COUTARD a 8 cas de cancers de la corde qui tous ont été guéris par les Rayons X. Mais il rend justice à la chirurgie qui en guérit également une assez grande proportion; à son avis la conservation de la voix est moins parfaite après une opération chirurgicale qu'après Roentgenthérapie.

Cependant en cas d'échec de la roentgenthérapie, les modifications provoquées dans les tissus rendent une intervention chirurgicale ultérieure plus risquée et plus dangereuse. Au contraire des récidives post-opératoires sont très avantageusement influencées par les Rayons X.

En ce qui concerne les cancers de la bande, ceux qui sont strictement localisés à la bande seule seraient d'excellents cancers pour la roentgenthérapie, surtout quand il s'agit de la variété muqueuse des cancers épidermoïdes, qui est très sensible aux Rayons X. Grâce à ces derniers, COUTARD a enregistré 10 guérisons sur 20 cas traités. Les cancers de la bande qui se dirigent vers la cavité ventriculaire ou encore vers le ligament thyro-épiglottique (envahissant éventuellement l'épiglotte) sont également une bonne variété pour la roentgenthérapie.

Voici selon lui les principales contre- indications à l'intervention chirurgicale:

1) Bilatéralité des lésions s'étendant de la commissure antérieure aux cartilages aryténoïdes.
2) Etat général du malade déficient.
3) Refus du malade par pusillanimité.

Etat global.

77 cas: Survie de	3 ans	19 cas	= 25 %	vivants.
	4 „	17 „	= 22 %	„
	5 „	16 „	= 21 %	„
	8 „	16 „	= 21 %	„

COUTARD conclut de la façon suivante:

1) « Lorsqu'un *néoplasme de la corde*, même très petit, a immobilisé la corde par infiltration des muscles et à fortiori s'il a gagné les cartilages ou provoqué une périchondrite et lorsque l'examen histologique fait soupçonner un épithélioma particulièrement résistant, l'insuccès de la roentgenthérapie est généralement la règle. Si dans de tels cas on effectue une résection des parties infiltrées et des masses infectées ou adhérentes aux cartilages, la roentgentherapie peut conduire à la disparition définitive du processus néoplasique. » Grâce à cette association radio-chirurgicale, il a obtenu en 1926 53 % de guérisons.

2) « Les *néoplasmes de la bande*, au contraire, malgré un certain degré d'infiltration et d'infection et malgré l'atteinte du cartilage, ont présenté des guérisons par la roentgenthérapie seule, sans secours de la chirurgie, parce que leur radiosensibilité est plus favorable et plus grande.

« Etant donné le grand nombre de variétés histo-pathologiques et de la localisation parmi les épithéliomas de l'hypopharynx et du larynx, il est encore très difficile de préciser les différentes méthodes thérapeutiques qu'il convient de leur appliquer de préférence. »

La publication de la statistique de COUTARD a eu une répercussion considérable parmi tous les roentgenthérapeutes de tous les pays, à tel point que des pays, tels que l'Allemagne et la Suisse, qui étaient restés très longtemps fidèles à la méthode des doses massives de SEITZ et de WINTZ, se sont mis en demeure ces dernières années de suivre les indications de COUTARD pour le traitement de leurs cancers. Parmi eux nous pouvons citer HOLTHUSEN, SCHINZ, BORAK, KEHLSTORF et ZUPPINGER.

La statistique des cliniques de Zurich établie par ZUPPINGER prouve à quel point très peu encourageant et bien déprimant était arrivée la méthode anciennement employée. De 120 cancers de l'hypopharynx pas un seul ne put être guéri et des 23 cancers du larynx traités par les Rayons X 2 seulement purent être déclarés sans symptômes.

En 1930 KAHLSTORF et ZUPPINGER publient 4 cas de cancers du larynx traités selon la méthode de Coutard: presque toutes les tumeurs ont régressé à la suite d'un traitement aux Rayons X appliqué généralement comme suit:

Dose totale 5.580 R sur 3 ou 4 champs.
Cou: côté droit: 2.700 R
„ gauche: 720 R, 270 R par jour.
antérieur 2.160 R.

Tous ces cas auraient dû subir une laryngectomie radicale. — Mais les résultats (survies de 6 à 9 mois), encore trop précoces, montrent pour les deux auteurs de Zurich un progrès notable sur ceux de leur technique précédente.

Quant à HOLTHUSEN il n'a, de 1921 à 1926, pour 44 cancers exo et endolaryngés traités par les Rayons X, que 2 cas de guérison avec la méthode ancienne. A la suite des résultats publiés par COUTARD il a, lui aussi, depuis 1929, eu recours aux doses fractionnées et fin 1931 il publie le tableau suivant:

Cas	Total des cas	dont sans symptômes
Depuis mai 1929 — juillet 1931 traité en tout . .	32	16
Traité complètement	29	16
Traité incomplètement	3	—
Lymphosarcomes	2	2
Hypopharynx	23	11
Larynx:	9	5
Larynx par R X seuls	4	1
Larynx par R X combinés à Radium .	5	4
Nombre de cas traités avec 1 minimum de 3.500 r Heddosis par champ	25	16
Nombre de cas traités avec R X seuls . . .	20	12
Cancers traités par roentgenthérapie	18	10

Il ressort de l'examen de cette statistique que depuis l'emploi de doses fractionnées par HOLTHUSEN, le nombre des cas améliorés par les Rayons X et sans symptômes a sensiblement augmenté. HOLTHUSEN considère ce résultat comme un progrès réjouissant, même si on devait se rendre compte ultérieurement (la statistique étant encore trop récente au moment de sa publication) que finalement ce n'est pas à une guérison définitive, mais seulement à un effet palliatif et purement passager que l'on aura abouti.

Il ne faut pas oublier « qu'une période de contrôle de 3 ans est nécessaire pour pouvoir admettre la guérison locale comme probable » et « qu'une période de contrôle de 5 ans est nécessaire avant de pouvoir considérer comme probable la guérison totale du processus cancéreux ». C'est la ligne de conduite générale admise par tous les cancérologues.

* * *

Il nous reste maintenant encore à examiner les méthodes de radiothérapie employées au centre anti-cancéreux de Strasbourg et à en analyser les résultats thérapeutiques obtenus pour les cancers du larynx.

5. — LA RŒNTGENTHÉRAPIE DES CANCERS DU LARYNX AU CENTRE ANTI-CANCEREUX DE STRASBOURG.

Avant la création du centre anticancéreux de Strasbourg qui date de 1922, notre maître M. le Dr. GUNSETT avait lui-même essayé la méthode allemande de la dose unique. De 1920 à 1922 quelques malades furent encore traités suivant les directives de SEITZ et WINTZ. Voici un exemple traité ainsi encore au début de 1922 :

Il s'agissait d'un homme âgé de 50 ans qui avait été opéré par thyrotomie par M. le Professeur Canuyt pour un cancer spino-cellulaire du larynx. L'application de Rayons X fut faite avec le filtre de 1 mm. de cuivre + 1 mm d'Aluminium dont M. Gunsett se servit dès 1922, mais encore selon la méthode allemande à dose massive, à raison de 1 dose érythème (1 HED) par champ irradié). L'irradiation fut faite sur 2 champs latéraux symétriques et un champ postérieur sous 200 KV à 40 cm. de distance focale et 3 mA avec un tube à l'air libre.

Ce malade était encore en vie en juillet 1930. C'est le seul cas de cancer du larynx traité à Strasbourg par la méthode à dose massive.

Auparavant on se servait à Strasbourg d'une méthode courante à cette époque basée sur l'application de doses assez fortes répétées de temps en temps.

Voici un cas de cancer du larynx traité de cette façon en 1920 avec un appareillage de puissance restreinte.

Br..... Michel, 72 ans.

Epithélioma pavimenteux du côté droit du larynx ayant envahi l'aryténoïde droite et la corde vocale droite qui est immobile.

Filtres de 4 mm. Al. 120 KV.

	Durée	Dose
29 janvier 1920 : sous le menton	Séances de 24—30 minutes	15 H
19 février 1920 : »		15 H
11 mars 1920 : »		15 H

1er avril 1920:	»	Séances de 24 –30 minutes	15 H
30 avril 1920 :	»		15 H
20 mai 1920:	»		15 H
18 juin 1920:	»		15 H
		Total . . .	105 H
		(= 10.500 r int.)	

On voit par cet exemple que l'on appliquait la dose de 15 H avec un filtre de 4 mm Al. en séances répétées à un mois d'intervalle. Ces doses étaient appliquées par un seul champ antérieur au niveau du larynx.

Il y eut amélioration de l'infiltration néoplasique, mais on resta sans nouvelles du malade.

Un autre cas de la même année fut traité d'une manière analogue, mais par deux champs symétriques au lieu d'un seul champ.

Wa.... Aloyse, 72 ans. — Cancer du larynx.

Filtre 4 Al. à cm. 120 KV.

sous le menton —	25 février 1920,	côté gauche	15 H.
		„ droit	15 H.
	29 mars	„ gauche	15 H.
		„ droit	15 H.
	21 avril	„ droit	15 H.
	12 mai	„ gauche	15 H.
	2 septembre	„ gauche	15 H.
	22 octobre	„ droit	15 H.
		„ gauche	15 H.

Il mourut le 24 décembre 1930, ayant reçu sur une étendue de 8 mois la dose totale considérable de 135 H (= 13.500 r internationaux).

En 1921 on procède de la façon suivante pour un malade qui avait été trachéotomisé le 19 août 1921:

Har... Fréd., 62 ans. — Cancer du larynx spino-cellulaire.

Il est irradié une première fois du 23 août au 9 septembre 1921: en 7 séances d'une durée de 25' en moyenne on applique une dose 5 ou 10 H. En tout 25 H sur le côté gauche et 25 H à droite.

Du 10 au 18 octobre 1921, en 8 séances, il reçoit encore à gauche 10 H et à droite 10 H également.

Mais on n'observe pas de régression de la tumeur. Malgré une dose totale de 60 H = 6.000 r internationaux, mais avec un voltage de 120 KV seulement, le malade mourut en octobre 1923, avec une survie de 16 mois à partir de la fin du traitement.

Il est d'ailleurs difficile d'évaluer exactement en r internationaux les doses appliquées à cette époque. En ayant recours à un filtre de 4 millimètres d'aluminium et à un voltage de 120 Kilovolts, on utilisait des Rayons X moyennement pénétrants. Avec cette technique, employée jusqu'en 1921, on n'obtient pour le cancer du larynx aucune survie dépassant 1 an ou 1 an et demi.

* * *

Avec l'année 1922, notre maître, M. le Docteur GUNSETT, put introduire des appareils de radiothérapie profonde qui étaient constitués au début par la bobine Gaiffe No 3 à interrupteur. Ces appareils qui, à cette époque, avaient un rendement encore plutôt mauvais, exigeaient avec un filtre de 1 millimètre de cuivre ou de zinc (que M. le Docteur GUNSETT employa dès cette époque), des séances assez longues.

De 1922 à 1923 on traitait les cas à 40 centimètres de distance focale avec un filtre de 1 millimètre de cuivre et on irradiait en 12 jours deux champs latéraux, chacun pendant 15 heures, ce qui faisait 30 heures en tout. La radioépidermite et la radiomucosite survenaient toujours après ce traitement (dont le dosage était fait tout à fait empiriquement). Cependant en 1922 les doses employées au Centre anti-cancéreux de Strasbourg pour enrayer l'évolution d'un néoplasme du larynx ne sont pas encore mesurées à l'ionomètre, mais elles doivent être assez semblables à celle que COUTARD employait plus tard, car le premier malade traité de cette façon, un cancer spino-cellulaire de la corde vocale, a réagi par une épidermite et par une radio épithélite typique et son traitement aux Rayons X fut couronné d'un succès complet.

En voici l'histoire clinique:

M. Bo.... Il s'agissait d'un homme ayant dépassé la cinquantaine. La laryngoscopie montre une tumeur intéressant non seulement la corde vocale, mais encore la bande ventriculaire et l'aryténoïde du côté gauche. A la phonation on constate une immobilisation de tout le côté gauche. Tout l'hémilarynx gauche est infiltré. Il n'y a pas d'adénopathie. Une biopsie est pratiquée, elle confirme le diagnostic clinique, il s'agit d'un *épithélioma pavimenteux stratifié à globes épidermiques* présents dans toute l'épaisseur de la biopsie. Le traitement chirurgical est repoussé, on décide de faire un traitement radiothérapique. Du 11 au 19 mai 1922 le sujet est traité par la radiothérapie profonde (2 champs latéraux, filtre 1 mm. de cuivre, 40 cm. de distance focale, 2,5 à 3 MA, 200 KV, 15 heures d'irradiation sur chaque champ). A cette époque nous ne disposions pas encore de l'ionomètre de Solomon. La dose reçue est donc difficile à évaluer. Il faut nous contenter de l'indication de 30 heures d'irradiation. L'appareillage employé était la bobine No 3 de Gaiffe, Gallot et Pilon.

Peu à peu, à la suite de ce traitement, le malade s'améliora, la voix devint lentement plus claire. Il n'y eut aucun oedème ni d'acci-

dent désagréable, et l'état général qui laissait beaucoup à désirer au début du traitement, devint bientôt meilleur. Après deux mois les cordes vocales et tout le larynx étaient revenus à la normale, la mobilité était redevenue parfaite.

Le malade fait son service de chef de gare. Sa voix est claire et le larynx fut trouvé absolument normal en juillet 1930, ainsi qu'en octobre 1932. Cette guérison s'est maintenue constante depuis 1922, donc depuis plus de 10 ans déjà. Le malade revu dernièrement présente des télongiectasies typiques sur la peau de la région du larynx. C'est la preuve que les doses appliquées en 1922 étaient au moins pareilles sinon même supérieures à celles dont COUTARD se sert pour obtenir la dose épidermicide.

3 malades en tout sont traités en 1922 de cette façon. Le premier, nous venons de le voir, a été guéri complètement.

Dans les deux autres cas, la tumeur primitive disparut totalement, mais dans l'un de ces cas une récidive locale survenue après 6 mois enleva le malade. Dans l'autre cas, un épithélioma spino-cellulaire disparut également grâce aux Rayons X, mais le malade qui présentait déjà une métastase ganglionnaire cervicale au début du traitement, mourut à la suite d'une récidive ganglionnaire qui se produisit 6 mois après le traitement.

C'est ainsi que fut traité le cas 3:

Mel.... Jos. — 45 ans.

Cou droit,	14 juin 1922	136	minutes.
	15 juin matin	130	„
	15 juin soir	120	„
	16 juin soir	130	„
	17 juin soir	180	„
	19 juin soir	210	„
		906 = 15 heures.	
Cou gaûche,	20 juin 1922	240	minutes.
	21 „	180	„
	22 „	120	„
	23 „	122	„
	24 „	124	„
	26 „	120	„
		906 = 15 heures.	

Total: 30 heures en 11 jours.

* * *

En 1923, le mode d'application des Rayons X n'est guère modifié; seule la dose totale est un peu réduite: n'osant pas, à tort ou à raison, continuer à donner des doses aussi élevées avec des réactions cutanées aussi intenses, la totalité des heures d'irridiation est ramenée à 23 heures.

Voici comment fut traitée une femme atteinte de cancer du larynx:

Mme Andr.... de 48 ans. — Epithélioma spino-cellulaire de la glotte très avancé, grosse masse volumineuse papillomateuse partant de la région ventriculaire gauche. Pas de ganglions. Trachéotomie pré-radiothérapique. Du 26 mars au 19 avril 1923: 30 heures

[illegible]

[illegible]

[illegible]

zinc + 2 millimètres d'aluminium: sur le côté gauche 4.024 R-Solomon en 10 heures 40 minutes, sur le côté droit 3.526 R-Solomon en 9 heures. La dose était étalée du 27 mars 1924 au 7 avril 1924, donc sur 11 jours seulement.

L'application de cette dose relativement faible, en comparaison des doses données les années précédentes, eut un fort bon résultat.

Dès le 6 avril 1924, donc avant la fin du traitement l'aspect du larynx était meilleur, la tumeur sub-glottique était plus petite et plus lisse, la mobilité de la corde vocale gauche était bonne, la partie aryténoïdale tardait encore un peu.

Le 22 avril 1924 l'état du larynx était le suivant: la partie sub-glottique du larynx, à part une rougeur des cordes vocales est normale. L'aryténoïde gauche n'est pas placé symétriquement en comparaison du droit. La tumeur sous-glottique a disparu, à sa place on voit un tissu cicatriciel gris qui s'étend vers la paroi trachéale. La voix est forte, l'état général excellent. Le malade se plaint uniquement de sécheresse dans la bouche.

Dans la suite il y eut une chute de d'épimuqueuse pharyngée et buccale. Mais le 10 mai 1924, ces brûlures étaient guéries. La tumeur sub-glottique était restée disparue, la mobilité de la moitié gauche du larynx était à peu près normale, la voix forte. L'augmentation du poids continue.

Le 14 septembre 1924, le Dr. Bienstock constata une petite récidive à l'emplacement de l'ancienne tumeur en forme d'un petit papillome qui fut enlevé et soumis à l'examen du professeur Masson: « Le polype a la structure d'un papillome simple. Mais en l'étudiant aux forts grossissements j'y ai trouvé un certain nombre de cellules atypiques et une abondance inaccoutumée de mitoses. Ces particularités cytologiques m'empêchent d'affirmer sans réserve la bénignité de la tumeur, » fut sa réponse. Les cordes vocales étaient normales, la voix forte. Cette récidive allait en augmentant et le 28 septembre le Dr. Bienstock avait l'impression que toute l'ancienne étendue de la tumeur était en récidive.

Dans ces conditions, on fit une nouvelle série d'irradiations du 1er au 9 octobre 1924 à raison de 1.030 R en 3 heures sur le côté gauche et 630 R en 2 heures sur le côté droit, et cela dans les mêmes conditions que précédemment.

Le 3 octobre 1924 le plan sous-glottique paraissait plus « élevé, plus raboteux et crevassé », mais le 15 octobre l'aspect laryngologique était redevenu tout à fait satisfaisant, la voix et l'état général bons.

Le malade se maintint ainsi. Il fut revu par le Dr. Bienstock le 21 mai 1930, donc 5 ans et demi plus tard: *La région sous-glottique gauche était entièrement normale.* Un petit papillome simple siégait dans la rédion sus-glottique droite.

Par cet exemple, il est facile de se rendre compte que la méthode employée jusqu'alors avait subi quelques légères modifications.

En effet dans ce cas et dans les autres cas qui se présentèrent à l'époque, on eut donc recours à des doses relativement réduites et étalées sur un nombre de jours également réduit (11—12 jours). On appliquait de chaque côté du cou 2.250 r internationaux, soit une dose totale de 9.000 R = 4.500 r internationaux en 12—15 heures environ et à une distance focale de 40 centimètres. On travaillait ainsi avec une intensité de 3—7 r internationaux par minute. Celle-ci se rappro-

chait de celle de COUTARD qui est de 3,7 à 4,1 r par minute pour 4.500—5.000 r avec une distance de 50 centimètres, mais les séances à l'Institut du Radium sont de 2 heures par jour, réparties sur 2 séances quotidiennes d'une heure chacune.

A l'exception du malade que nous venons de citer aucune guérison définitive ne put être réalisée à Strasbourg de 1924 à 1926 avec cette technique. Ces doses nous paraissent d'ailleurs actuellement comme manifestement insuffisantes pour un traitement énergique du cancer.

* * *

La technique de roentgenthérapie est modifiée en 1927 comme suit: le filtre de 2 millimètres de cuivre + 2 millimètres d'aluminium (2 Cu + 2 Al) est définitivement adopté; mais la distance focale est ramenée à 30 centimètres, ce qui entraîne les modifications suivantes dans le mode d'application des Rayons X: La durée des séances journalières se réduit immédiatement à 20 et 30 minutes et exceptionnellement à 40 et 50 minutes tout au plus, ce qui entraîne une élévation de l'intensité des rayons appliqués à 15—25 r par minute. La durée totale de l'irradiation est ramenée à 5—8 heures seulement suivant les cas, les 4.500 r appliqués le sont en 10—12 jours, avec séances journalières.

Les autres conditions ne sont pas modifiées: 3 MA, 200 kilovolts, tension constante G. G. P., Cuve à huile.

3 malades sont traités ainsi avec cette nouvelle technique modifiée: 2 d'entre eux, 2 cancers endolaryngés spino-cellulaires, sont restés guéris jusqu'à présent, avec la survie des 5 ans exigés pour affirmer leur guérison.

1) M. Lei...., Aloyse, 46 ans. Voici l'état du malade le jour de son entrée au service du professeur Canuyt:

« Tirage sus-sternal et sus-claviculaire. Immobilisation de tout l'hémilarynx gauche. Tumeur rouge, volumineuse, prenant tout le larynx du côté gauche. La tumeur est lisse sauf près de la région aryténoïdienne, où il se développe un petit bourgeon. L'hémifarynx droit est normal quoique diminué dans sa mobilité, mais on est frappé par la présence dans la région sous-glottique d'une masse grisâtre qui obture la lumière trachéale. Le malade était très dyspnéique, de sorte que la trachéotomie s'impose le 4 août 1927. Pas d'adénopathie. Le volume de cette tumeur était considérable.

Biopsie: Epithélioma spino-cellulaire avec mitoses nombreuses.

Roentgenthérapie: Du 18 au 29 août 1927, 4.500 R-Solomon à gauche en 6 séances et 4.500 R-Solomon à droite en 5 séances.

Le malade revu le 12 octobre 1927 montra un état général parfait et un larynx absolument normal.

Actuellement (octobre 1932) le malade n'a pas de récidive et se porte à merveille.

2) M. Jea...., Clovis, 65 ans. Corde vocale gauche mobile, ulcération limitée à toute la corde vocale gauche. Au niveau du tiers postérieur on note un petit bourgeon. Pas d'adénopathie. Le malade a la voix rauque.

Biopsie: Epithélioma à type spino-cellulaire.

Roentgenthérapie du 1er octobre au 12 octobre 1927: 4.500 R de chaque côté, à gauche en 6, à droite en 3 séances.

Le 16 février 1928, la corde vocale gauche était redevenue normale et mobile. Une biopsie est négative, l'état général excellent. Le malade est revu régulièrement tous les six mois. Son larynx est resté en parfait état, la corde vocale mobile, la voix forte et claire.

Le troisième cas a succombé. Cependant ce cas a eu une survie intéressante:

M. Lev..., Alfred, 60 ans, présentait un cancer de l'hémilarynx gauche, épithélioma pavimenteux stratifié spino-cellulaire.

Roentgenthérapie du 13 au 29 avril 1927: 5.500 R-Solomon de chaque côté, à gauche en 6, et à droite également en 6 séances.

Le 7 juin son médecin, le Dr. Herment, écrit qu'il n'y avait à cette époque plus qu'une petite infiltration en régression de la bande ventriculaire et une immobilité complète de l'hémilarynx gauche, seul signe de la tumeur préexistante. Le 31 juin le larynx était redevenu tout à fait normal. Le malade s'est maintenu ainsi pendant un an et demi. Il mourut en décembre 1928 sans que l'on eut reçu des détails sur sa fin.

* * *

En 1928, 3 cas de cancers endo-laryngés sont également traités par cette technique à distance réduite à 30 cm.; 1 seul d'entre eux a présenté une survie de 4 ans.

Il s'agit d'un homme de 61 ans (Fin....) présentant un épithélioma pavimenteux stratifié spino-cellulaire à globes cornés et à parakératoses unicellulaires. C'est un cancer de tout l'hémilarynx droit. Roentgenthérapie (après thyrotomie avec laryngectomie) du 11 avril au 9 juillet 1928:

à droite . . . . . 4.500 R = 2.250 r
à gauche . . . . . 4.500 R = 2.250 r

soit 9.000 R = 4.500 r en 11 séances de 40 minutes en moyenne.
(champ antérieur (supplémentaire) 3.000 R = 1.500 r).

Le malade supporte bien le traitement, il est revu régulièrement et actuellement (octobre 1932), il va très bien, et l'état général et local est excellent.

C'est sur le schéma de ce cas que sont traités la plupart des cas de 1927 à 1929: on applique ordinairement la dose totale de 4.500 R = 2.250 r de chaque côté du cou, sans que le côté de la lésion reçoive une dose supérieure. Le plus souvent on n'observe pas de réaction épidermicide, la dose épidermicide étant loin d'être atteinte.

Plusieurs malades recevaient à l'époque une irradiation supplémentaire de 3.000 R = 1.500 r sur la face antérieure du larynx, mais dans la suite on abandonna cette pratique comme étant trop risquée et même inutile.

* * *

En 1929, 8 cas sont également traités de cette façon; 2 seulement d'entre eux se maintiennent en vie en octobre 1932.

L'un d'eux (M. Gr....), malade de M. le Professeur CANUYT, sans biopsie, il est vrai, mais présentant un néoplasme du larynx cliniquement diagnostiqué, reçut du 17 juillet au 30 juillet 1929:

4.500 à droite
4.500 R à gauche
et 2.000 R sur un champ postérieur,

à raison de 1.000 R = 500 r par séance, à une distance focale de 30 centimètres.

Il présente actuellement une survie de 3 ans.

L'autre, un homme de 60 ans (Sto....), présente un cancer de l'hémi-larynx droit (épithélioma pavimenteux stratifié assez atypique). On est obligé de le laryngostomiser fin janver 1929.

Un mois après, on commence l'application de Rayons X:

du 26 février au 18 mai 1929:

champ gauche . . . . . 5.500 R = 2.750 r
champ droit . . . . . 5.500 R = 2.750 r
champ postérieur . . . . . 5.500 R = 2.750 r

en 17 séances de 800—1.200 R d'une durée de 36 minutes en moyenne.

Le larynx est très douloureux pendant quelque temps encore, puis le 14 janvier 1930 son larynx est trouvé très beau. Depuis 2 ans son état général et local se maintient de façon très satisfaisante. Il travaille journellement sans se fatiguer.

Des autres cas traités ainsi en 1929 à une distance de 30 centimètres, l'un meurt après un an de survie, tandis que la plupart des autres n'ont survécu que pendant 4 mois. Nous citerons ici l'histoire clinique d'un malade qui est actuellement encore en vie.

Il s'agit d'un homme (Mo....) âgé de 52 ans, présentant des symptômes d'alcoolisme et de tabagisme qui se présente chez nous le 13 novembre 1929 avec la lettre suivante de M. le professeur G. CANUYT: «Récidive importante et avancée, tout l'hémi-larynx gauche est pris et une partie du côté droit également. Je ne vous conseille pas de faire le traitement aux Rayons X. Le malade respire difficilement et le larynx est très peu perméable. Vous risquez une crise d'asphyxie nocturne. Je vous propose de l'opérer et si je ne puis enlever la tumeur, je le ferai respirer et vous pourrez ensuite le traiter en toute tranquillité.»

On procède, le 15 novembre 1929, à une laryngostomie avec résection sous-périchondrale des deux côtés.

Biopsie: épithélioma pavimenteux stratifié spino-cellulaire trabéculo-lobulé à globes cornés. Mitoses peu nombreuses. Stroma inflammatoire.

Cas étendu en surface et assez pénétrant en profondeur. En décembre 1929 (du 6 au 14, c'est-à-dire en 8 jours), il reçoit:

4.100 R = 2.050 r sur le côté droit et
4.500 R = 2.250 r sur le côté gauche,

à raison de 1.000 R = 500 r par séance longue de 40 minutes et à 30 centimètres de distance.

26 mars 1930: Etat local excellent.
1er mai 1930: Décanulé.
30 mai 1930: Parfait état.
8 mars 1931: Va bien.
6 novembre 1931: suspect de récidive.

Biopsie de contrôle: positive: épithélioma partiellement spino-cellulaire assez atypique.

Une nouvelle série de séances de Rayons X est décidée. Du 13 novembre au 9 décembre 1931, 6.000 r sont appliqués de la façon suivante:

cou côté droit . . . . . 3.000 r
cou côté gauche . . . . 3.000 r

Comme M. le Dr. GUNSETT abandonnait alors la méthode à courte distance focale, la répartition des 6.000 r fut effectuée en appliquant alternativement sur le côté gauche et sur le côté droit du cou des doses journalières de 300 r. Les séances longues d'une heure furent continuées pendant 20 jours consécutifs.

En février 1932, le larynx fut trouvé en bon état; actuellement (en octobre 1932) le malade est tout à fait satisfait du résultat thérapeutique obtenu.

Il s'agit donc d'un cas traité de façon assez complexe successivement par deux méthodes différentes.

* * *

En résumé, les malades irradiés ainsi à une distance de 30 centimètres reçoivent des doses superficielles relativement faibles quand on les compare aux doses employées actuellement ou à celles de COUTARD. Malgré cela il y a parmi eux toute une série de cas restés guéris. « Tous les cas guéris ainsi à la distance de 30 centimètres appartiennent d'ailleurs à la catégorie des cancers du larynx absolument intrinsèques. Or, ni les cancers de l'épiglotte, ni les cancers du larynx extrinsèques, ni les épithéliomas des amygdales ne nous ont donné des guérisons durables avec cette technique, ni d'ailleurs avec les techniques antérieures, surtout si ces cancers étaient accompagnés d'adénopathies cervicales. Des disparitions complètes de la tumeur, oui, nous en avons eues de manière presque régulière, mais aucune guérison de plus de deux années de durée. » C'est ainsi que s'exprime notre maître, le Dr. GUNSETT.

Pendant cette période consacrée à l'expérience de la distance focale à 30 centimètres, la technique précédente n'avait pas été complètement délaissée. En 1928, deux cas furent irradiés à une distance de 40 centimètres.

L'un (Rich.....), âgé de 52 ans, présentait à gauche une tumeur bourgeonnante, irrégulière, végétante, mamelonnée en choux-fleurs au niveau de la bande ventriculaire et de la corde vocale avec tendance vers la droite. Intégrité de l'épiglotte et de l'hémi-larynx droit.

Trachéotomie — canule.

Biopsie: épithélioma pavimenteux stratifié spino-cellulaire avec ébauche d'évolution cornée.

Radiothérapie du 10—21 décembre 1928:

4.500 R à gauche
4.500 R à droite + 3.750 R.

En juin 1929 un ganglion néoplasique de la région carotidienne est extirpé et la région irradiée à l'aide d'un moulage au Radium. Le 10 janvier 1930 le malade se présente avec une suppuration profonde au niveau de la cicatrice opératoire probablement due à une nécrose par cumul des deux traitements roentgen et curiethérapiques. (C'est là une combinaison thérapeutique qui n'est pas recommandable et que nous n'avons plus employée depuis.)

L'état général s'améliore avec le temps, mais suppuration et douleurs assez fortes persistent.

Le malade meurt en août 1931 avec une survie de 22 mois, mais sans que l'on ait pu obtenir de guérison ou même de disparition complète de la tumeur.

Le second cas irradié encore à 40 centimètres concerne un réticulo-endothéliome du larynx, tumeur maligne d'une forme histologique particulièrement intéressante à cause de sa grande radiosensibilité.

C'était un homme (Fa...) de 58 ans qui nous fut adressé par M. le Professeur CANUYT. Il s'agissait d'une tumeur siégeant surtout dans l'hémilarynx gauche. Les bandes ventriculaires, surtout la gauche, étaient rouges, infiltrées, boudinées, masquant en partie la vue sur les cordes. La corde vocale gauche était également rouge et légèrement boudinée. Le reste du larynx, en particulier les aryténoïdes, ne présentaient rien de particulier. La mobilité du larynx était normale.

Au cours de l'incision faite le 14 novembre 1928, le professeur CANUYT se trouva en présence d'une tumeur kystique impossible à énucléer ou à extirper. Une partie de cette tumeur fut prélevée pour examen histologique. M. le professeur GERY trouva un réticulo-endothéliome.

Le 23 novembre 1928 l'état du malade nécessita une trachéotomie. Le malade fut ensuite traité par les rayons X de la manière dont on était habitué depuis plusieurs années à traiter les cancers du larynx. Filtre 2 Cu + 2 Al. : deux champs latéraux assez étendus à raison de 5.500 R par champ. On ajouta encore une dose de 3.000 R directement sur le larynx par devant. Le tout fut appliqué du 4 au 21 décembre 1928 en 16 séances de 1 heure environ, à raison de 500 R et de 1.000 R par séance. Le 30 janvier 1929, M. le professeur CANUYT déclare que le malade « peut être considéré comme complètement guéri; son larynx est en parfait état ».

Le malade a très bien supporté cette grosse dose qui lui a produit une radio-épidermite légère. La tumeur elle-même a guéri et est restée guérie. Le 15 octobre 1932, le malade était encore en parfait état de santé et de guérison, avec une survie de près de 4 ans.

Un autre cas de cancer du larynx, probablement aussi un réticulo-endothéliome, mais de nature douteuse, était beaucoup plus avancé. M. le professeur CANUYT dut faire une trachéotomie d'urgence le 25 janvier 1929. La malade, dont l'état était très grave, dut interrompre le traitement; elle n'eut que trois séances de radiothérapie en février et mourut déjà au mois de mars de la même année.

* * *

A partir de 1930 jusqu'en 1931, M. le docteur GUNSETT eut recours à une augmentation tant des doses des rayons que de la distance focale. Les cancers du larynx reçurent ainsi des doses totales de 6.000—7.000 r d'une distance focale de 50 centimètres. On obtenait ainsi une intensité de r réduite de 5 à 7 r par minute. La dose totale était répartie sur

un laps de temps de 25 jours en moyenne, chaque séance ayant une durée de 1 heure à 1 heure et quart au moins.

Sur 8 malades traités ainsi en 1930 et 1931, cinq présentent une survie actuelle de plus de 2 ans et deux de plus de 1 an et demi à partir de la fin du traitement. Parmi ceux présentant une survie de 2 ans, deux n'ont pas subi d'intervention chirurgicale préalable alors que presque tous les autres ont été traités par l'association de la chirurgie et de la roentgenthérapie, association que notre maître, M. le professeur CANUYT, a été un des premiers à préconiser en France et sur laquelle il insiste tout particulièrement.

Voici l'exemple d'un de ces cas:

Lau.... Jean, âgé de 45 ans présente un épithélioma bourgeonnant de la corde vocale droite, s'étendant en avant jusqu'à la commissure antérieure.

Biopsie le 23 avril 1930: épithélioma pavimenteux stratifié spinocellulaire.

Laryngectomie partielle, le 2 mai 1930.

Biopsie de la pièce opératoire: épithélioma pavimenteux stratifié lobulé, faiblement kératinisant. Le cancer semble peu évolué et constituer des masses de peu d'étendue. Il y a des lésions importantes de laryngite chronique.

Roentgenthérapie du 20 mai au 19 juin 1930:

Filtre: 2 Cu + 2 Al. Distance focale: 50 cm.

Cou côté gauche . . .	4.500 R	en 9 séances	de 500 R
Cou côté droit . . .	4.500 R	„ 9 „	500 R
Cou champ postérieur .	3.500 R	„ 7 „	500 R
Total:	12.500 R = 5.680 r	en 25 séances	de 1/2 heure.

Le 25 juillet 1932, le malade se présente avec un excellent état général. Revu tout récemment (18 octobre 1932), il se présente avec une lettre de la clinique oto-rhino-laryngologique ainsi formulée: Le larynx va très bien. Un léger enrouement persiste, mais il n'y a ni douleurs, ni disphagie.

Un autre cas traité en 1930 (Gang....), nous avait été envoyé par son médecin, le docteur E. Wennagel, sans biopsie, « vu la quasi-certitude de la malignité clinique de la tumeur ». Il est irradié du 23 septembre au 25 novembre 1930 de la façon suivante: Filtre 2 Cu + 2 Al, à 50 cm.

Cou côté droit	6.900 R = 3.135 r	en 15 séances.
Cou côté gauche . . .	6.900 R = 3.135 r	en 16 séances.
Total:	13.800 R = 6.270 r	en 31 séances.

La tumeur diminue rapidement de volumes, l'état général s'améliore et les forces reviennent. En juillet 1932 le Dr. Wennagel trouve une « immobilité de l'hémilarynx gauche sans bourgeonnement ou perte de substance ».

Ce cas, sans biopsie, ne peut malheureusement pas compter comme un cas absolument sûr de cancer.

Par contre nous pouvons citer un cas de cancer de l'épiglotte comme exemple de traitement effectué en 1931:

Ke.... Louis, 45 ans, se plaint depuis une dizaine d'années d'avoir la gorge toujours sensible. Mi-août 1931, à la suite d'un refroidissement, l'enrouement, intermittent jusqu'alors, s'accentue. Son médecin, le docteur HEIMENDINGER, conseille un examen laryngologique et une biopsie.

18 septembre 1931: examen laryngologique: ulcération grisâtre, d'aspect sâle au niveau de la face interne et de la base de l'épiglotte. Au niveau de la corde vocale droite, au 1/3 antérieur: léger oedème. Corde vocale gauche à peu près indemne. Aryténoïdes libres. Bourgeons de la région postérieure de d'épiglotte descendant jusqu'à la jonction des cordes vocales. L'infiltration des cordes vocales est considérée comme très probable.

24 septembre: Bordet-Wassermann: négatif.

28 septembre 1931: biopsie (docteur Lacroix): Epithélioma pavimenteux stratifié atypique, vaguement spino-cellulaire, sans kératinisation. Mitoses extrêmement nombreuses. Stroma assez inflammatoire (professeur Géry).

Du 29 septembre au 29 octobre 1931: Roentgenthérapie:

Technique: 3 MA, distance anticathode-peau: 50 cm., filtre: 2 Cu + 2 Al et 200 KV.

Cou côté gauche:

29 septembre 1931	. . . .	220 r	en	100	minutes
1er octobre	. . . .	300	„	83	„
3 „	. . . .	300	„	76	„
6 „	. . . .	300	„	87	„
8 „	. . . .	300	„	80	„
10 „	. . . .	300	„	90	„
13 „	. . . .	300	„	90	„
15 „	. . . .	350	„	100	„
17 „	. . . .	230	„	62	„
20 „	. . . .	200	„	63	„
22 „	. . . .	250	„	75	„
24 „	. . . .	250	„	73	„
27 „	. . . .	300	„	67	„
29 „	. . . .	200	„	42	„

Total: 3.800 r en 1.088 m. = 18 heures.

Cou côté droit:

30 septembre 1931	. . . .	300 r	en	78	minutes
2 octobre	. . . .	300	„	73	„
5 „	. . . .	300	„	90	„
7 „	. . . .	300	„	90	„
9 „	. . . .	300	„	90	„
12 „	. . . .	300	„	90	„
14 „	. . . .	350	„	100	„
16 „	. . . .	350	„	100	„
19 „	. . . .	250	„	80	„
21 „	. . . .	250	„	75	„
23 „	. . . .	250	„	72	„
26 „	. . . .	300	„	60	„
28 „	. . . .	200	„	60	„

Total: 3.800 r en 1.058 m. = 17 h. 1/2.

30 octobre 1931: Très fort érythème avec desquamation de l'épiderme. Disparition totale de la faculté de dégustation. Sécheresse de la bouche.

23 février 1932: Bon état général et local. Le malade se plaint de névralgies faciales assez violentes.

Le malade est revu régulièrement et il est présenté en juillet 1932 au cours de perfectionnement d'oto-rhino-laryngologie de M. le professeur Canuyt qui nous écrit que « le résultat est excellent, c'est incroyable ».

Enfin il est revu le 22 octobre 1932: il se plaint encore de névralgies faciales, de légère sécheresse buccale et de sensation de coriacité au niveau de son larynx qui est trouvé en très bon état.

Cependant un certain nombre de cas (7 en tout de 1930 à 1931) ont été traités à une distance focale plus grande qui a varié entre 55 et 70 centimètres.

Voici la modalité du traitement d'un épithélioma spino-cellulaire irradié par deux champs latéraux à 70 cm. avec 2.000 r sur chaque champ et qui cependant n'a présenté une survie que de 15 mois:

M. Mart...., âgé de 55 ans.

Epithélioma pavimenteux stratifié spino-cellulaire de la corde vocale droite.

Cou côté gauche:	16	janvier	1931	150 r
	19	„	„	148 r
	21	„	„	148 r
	23	„	„	148 r
	26	„	„	148 r
	28	„	„	148 r
	30	„	„	148 r
	3	février	1931	148 r
	5	„	„	148 r
	9	„	„	148 r
	11	„	„	148 r
	13	„	„	148 r
	18	„	„	148 r
	20	„	„	148 r
			Total =	2074 r

Cou côté droit:	17	janvier	1931	148 r
	20	„	„	148 r
	22	„	„	148 r
	24	„	„	148 r
	27	„	„	148 r
	29	„	„	148 r
	31	„	„	148 r
	2	février	1931	148 r
	4	„	„	148 r
	6	„	„	148 r
	10	„	„	148 r
	12	„	„	74 r
	14	„	„	148 r
	19	„	„	100 r
			Total =	1950 r

soit environ 2.000 r internationaux sur chaque champ.

Le 26 février 1931 : oedème réactionnel de la corde gauche,
20 octobre 1931 : état sensiblement aggravé.
Du 23 octobre au 19 novembre en 10 séances :
cou côté droit à 50 cm. 300 r en 50 ' = Total de 3250 r.
cou côté gauche à 50 cm. 300 r en 05 ' = Total de 2250 r.
23 novembre 1931 : Aggravation soudaine. — Décès en mai 1932 malgré la haute dose totale de 5500 r.

* *
*

Enfin, actuellement en *1932*, pour plusieurs cas de néoplasmes la technique de COUTARD a été appliquée intégralement telle que nous l'avons indiquée plus haut.

A une distance de 50 centimètres et avec 4 MA d'intensité, 300—400 r sont appliqués par jour et par séance ne dépassant jamais 1 heure, ce qui représente une durée bien acceptable et supportable par le malade et ce qui ne charge pas trop le service, alors que les séances prolongées et répétées, telles qu'elles sont pratiquées à l'Institut du Radium ne sont possibles que dans quelques centres anti-cancéreux très bien outillés.

Voici un cas traité ainsi dernièrement comme suit:

Mr. Helf...., 57 ans. — Epithélioma pavimenteux stratifié spinocellulaire avec quelques globes cornés de la corde vocale gauche avec extension sous-glottique et antérieure. (Professeur Géry).

1er	août	1932 côté gauche à 50 cm.:	100 r
2	„	„	300 r
3	„	„	350 r
5	„	„	350 r
6	„	„	350 r
7	„	„	350 r
8	„	„	350 r
9	„	„	350 r
10	„	„	350 r
12	„	„	350 r
13	„	„	350 r
14	„	„	350 r
15	„	„	350 r
17	„	„	350 r
19	„	„	350 r
20	„	„	350 r
		Total :	5500 r à gauche.

21	août	1932, côté droit à 50 cm.:	350 r
22	„	„	350 r
23	„	„	350 r
24	„	„	350 r
26	„	„	350 r
27	„	„	350 r
28	„	„	350 r
29	„	„	350 r
		Total:	2.800 r à droite.

A reçu en tout 8.300 r sans faire de réaction épidermicide. Actuellement (1er octobre 1932) la tumeur de la corde vocale a pres-

que complètement régressé, il reste un oedème réactionnel des bandes ventriculaires.

C'est ainsi que sont traités actuellement tous les malades qui nous sont adressés avec le diagnostic de cancer du larynx.

* * *

Nous pouvons résumer l'ensemble des résultats obtenus au Centre anticancéreux de Strasbourg par le tableau suivant:

Nombre des cancers endolargyngés traités au CAC de Strasbg.		En vie en 1932		Durées des survies	Morts
1922	4	2	50 %	2 de 10 ans 2 de 6 mois	2
1923	2	0	0 %	1 de 2 ans	2
1924	1	1	100 %	1 de 8 ans	0
1925	1	0	0 %	pas de survie	1
1927	3	2	66 %	2 de 5 ans 1 de 1 1/2 ans	1
1928	5	2	40 %	2 de 4 ans 2 de 2 ans	3
1929	8	3	37,5 %	3 de 3 ans 1 de 1 an	5
1930	10	6	60 %	6 de 2 ans 1 de 1 1/2 an 1 de 1 an	4
1931	7	6	85,5 %	en vie: 1-1 1/2 ans	1
Total: 1922-1931	41	22	53,5 % de survie		19
Total: 1922-1929	24	10	41,4 % de survies d'au moins 3 ans		14

Si nous récapitulons les différentes techniques employées ces 10 dernières années au Centre anticancéreux de Strasbourg depuis l'introduction de la radiothérapie profonde et

de la technique des doses fractionnées et étalées, on peut distinguer entre 4 époques très différentes, comme il en ressort du tableau suivant:

Centre anti-cancéreux de Strasbourg	Dose totale	Distance	Durée Jours	Durée Heures	Durée par séance	Intensité r/par minute
1922-23 .	Épidermicide	40 cm.	12 à 15	30	2 heures	
1924-26 .	4.500 r-intern.	40 cm.	12 à 15	12 à 20	1 heure	4 à 6 r/p. min.
1927-29 .	4.500 r-int.	30 cm.	10 à 15	5	30 min.	15 r/par min.
1930-31 .	6.000 à 6.500 r	50 cm.	25	20 à 25	1 h. 15	5 à 6,6 r-p. min.
1932 et Coutard .	7.000 à 8000 r	40 à 50 cm.	15 à 30	25 à 35	2 heures	4 r/par min.
Borak . .	« «	30 cm.	10 à 15	6	15 min.	20 r/par min.

Nous y avons ajouté à titre de comparaison, les techniques actuelles de Coutard et de Borak.

1) *De 1922 à 1924*, la technique était la suivante: Le dosage était encore fait sans ionométrie. On employait des séances extrêmement fortes amenant la radioépidermite et la radioépimucosite, avec une durée de 15—21 jours, avec un filtre de 1 millimètre de cuivre et à 40 centimètres. Cette technique se rapprochait assez de la méthode actuellement préconisée par COUTARD, mais elle fut délaissée à cette époque, peut-être à tort, parce que l'on craignait encore des accidents tardifs.

2) *De 1924 à 1926:* A partir de cette date, le dosage était fait à l'aide de l'ionomètre de Solomon. Les doses furent réduites, les autres conditions du traitement restant les mêmes. C'est une période de tâtonnements.

3) *De 1927 à 1929:* Cette période est caractérisée par un essai de radiothérapie à courte distance, à intensité plus forte, mais à doses fractionnées et étalées et avec un filtre de 2 millimètres de cuivre. Cette technique se rapprochait de la technique qui vient d'être préconisée par BORAK (42), qui conseille de traiter les cancers par fractionnement *simple à séances non prolongées*, en donnant, sur un champ, des doses même plus fortes que COUTARD, jusqu'à 6.500 r internationaux = 13.000 R Solomon, mais à 3 à 4 MA, 180 KV, un filtre de 0,5 millimètre de cuivre et, ce qui est le plus important, une intensité de 20 r = 40 R par minute. Ce sont des séances de quinze minutes de durée si l'on applique 300 r =

600 R par séance, et il en résulte une durée totale de trois heures et trente-six minutes pour 4.500 r (9.000 R) et de cinq heures dix-huit minutes pour 6.500 r (13.000 R).

4) *De 1930 à 1931* la technique est caractérisée par des doses plus élevées, mais réparties de manière égale de deux côtés en évitant ainsi les réactions trop violentes, en particulier la réaction épidermide. On donne des doses de 2×3.400 r $= 6.800$ r, se rapprochant donc de celles que COUTARD préconise actuellement.

5) *A partir de 1932 enfin*, c'est la technique intégrale de COUTARD qui est introduite et mise à l'essai au Centre anti-cancéreux de Strasbourg.

II. COMPLICATIONS ET ACCIDENTS DE LA RŒNTGENTHÉRAPIE DES CANCERS DU LARYNX.

Notre étude sur les traitements radiothérapeutiques modernes du cancer ne saurait être complète si nous ne passions pas en revue les accidents et les complications observés au cours de la roentgenthérapie spéciale des cancers du larynx.

Tout traitement aux Rayons X est plus ou moins traumatisant et, au cours ou à la suite de leur application, on peut observer des accidents et des complications qui entravent et gênent beaucoup la réussite du traitement. Cela est surtout vrai pour le cancer du larynx où l'oedème de la muqueuse et la nécrose des cartilages constituent des dangers souvent redoutables.

Cependant ces dangers sont actuellement beaucoup moins à craindre qu'autrefois, et les accidents qui surviennent au cours d'un traitement roentgenthérapique sont maintenant beaucoup moins fréquents que jadis.

Cela tient surtout à l'amélioration de la technique roentgenthérapique, en particulier à l'emploi de la dose fractionnée au lieu de la dose unique. Actuellement même une nécrose du cartilage ne doit plus arriver.

* * *

I. Accidents observés avec la méthode de la dose massive.

Du temps des *doses massives* en un temps court on observait surtout:

1) des lésions locales survenant au niveau du larynx, immédiatement ou après l'irradiation;
2) des altérations graves de l'état général, et
3) des lésions locales tardives survenant des mois ou même des années après les irradiations:

1) Les *altérations locales immédiates au niveau du larynx* se manifestaient souvent d'une manière désastreuse: des brûlures graves du larynx pouvaient en amener la nécrose. Les réactions de la muqueuse étaient souvent vives et bien angoissantes, les phénomènes réactionnels des tissus généraux conjonctifs et vasculaires violents. Au niveau du larynx le gonflement plus ou moins intense de la muqueuse autour de la région néoplasique aboutissait fréquemment à la production plus ou moins rapide de l'oedème du larynx; celui-ci

occasionnait souvent la nécessité de recourir à la trachéotomie d'urgence et pouvait aboutir quelquefois à une issue fatale. JUNGLING (87) en cite plusieurs cas dans sa communication.

SCHMITZ (139), en 1923, signale également un cas intéressant d'oedème précoce du larynx:

Il s'agit d'un homme de 58 ans atteint d'un lupus vulgaire de la joue gauche qui présente en même temps un gros paquet ganglionnaire sur le côté gauche du cou.

On traite son lupus aux Rayons X. Le lupus est guéri avec une dose de 20 X (= 10 H) avec 1 filtre de 4 millimètres Al. La dose est bien supportée, mais 3 semaines après les ganglions persistent cependant sans occasionner de troubles.

On applique alors de nouveau la même dose de Rayons X sur le seul côté qui est enflé; à ce moment on ne constate aucun trouble de la déglutition ni de la respiration.

Or, deux jours après, la nuit, à la suite d'une crise brusque et intense d'asphyxie, on procède d'urgence à une trachéotomie qui n'arrive pas à sauver le patient.

A l'autopsie on trouve de l'oedème prononcé de l'épiglotte qui bouche complètement le larynx. Un petit épithélioma pavimenteux à globes cornés du sinus piriforme est trouvé. Les ganglions cervicaux étaient en réalité dus à l'essaimage métastatique de la tumeur du larynx. Le diagnostic avait été impossible à faire du vivant par suite de l'insuffisance des symptômes.

L'oedème très aigu et précoce était dû aux conditions spéciales du larynx qui était le siège d'un néoplasme caché.

L'auteur formule l'hypothèse de l'interruption brusque et totale de l'écoulement de la lymphe (qui se produit ordinairement à la suite de l'oedème généralement banal consécutif à l'irradiation) qui amena l'oedème subit de la glotte et l'asphyxie immédiate.

SCHMITZ ne voit pas la muqueuse normale capable d'une réaction précoce aussi intense. Il oppose l'oedème spontané de la glotte (qui est rare mais non impossible avec une tumeur aussi petite et sans symptômes préalables de blocage) à l'oedème chronique qui est une manifestation régulière au cours de l'évolution du cancer du larynx traité par les Rayons X, par suite des troubles progressifs de la circulation.

STEPHEN signale la mort d'un malade par suite d'hémorragie artérielle par arrosion d'un vaisseau traversant la tumeur, sans que la tumeur soit intervenue par sa présence.

Même des broncho-preumonies, consécutives à la dose massive ont été signalées.

2) En ce qui concerne les *réactions générales*, nous avons déjà rappelé plus haut que le mal de Rayons, le Roentgenkater, qui consiste en fatigue, manque d'appétit, vomissements, diarrhées, ténesme, etc., est en général assez intense quand il est consécutif à la méthode des doses uniques et mas-

sives; et loin d'être passager, il peut même devenir mortel. L'hyperleucocytose qui suit l'irradiation est le plus souvent transitoire, tandis que la leucopénie qui n'est pas toujours réparable, peut devenir définitive et même présenter une issue mortelle.

3) Quant aux *lésions locales tardives* elles consistent avant tout en *radionécroses* plus ou moins graves; leur début est le plus souvent brusque et se produit au cours des 3 à 18 mois après la fin du traitement, à un moment où la guérison des malades irradiés pour cancer semble acquise.

Au niveau des champs irradiés apparaissent tout d'abord des signes ou accidents préradionécrotiques: ce sont l'oedème et la tuméfaction. Ces zones oedématiées deviennent ensuite douloureuses et présentent des ulcérations à bords irréguliers plus ou moins profonds, à fond jaunâtre présentant des débris effilochés de tissu sphacélé et une odeur spéciale nauséabonde. Ces ulcérations radionécrotiques ne saignent ordinairement pas. Leur évolution est lente. S'il s'agit d'un sphacèle des parties molles l'ulcération se cicatrice au bout de quelques mois, laissant à sa place une cicatrice blanche nacrée, sur une perte de substance plus ou moins grande. La nécrose en progressant arrivera à mettre l'os à nu.

La présence d'un os mortifié au milieu de la radionécrose entretient la suppuration, et une fistule peut persister sans tendance à la séquestration. L'évolution en sera allongée d'autant.

Les cartilages seront à leur tour attaqués par la nécrose. Des fragments des cartilages aryténoïdes surtout vont être éliminés par les crachats. Souvent cette nécrose a même été méconnue et prise pour une récidive du cancer.

Quelles sont les causes de lésions aussi graves?

D'après tous les auteurs modernes, c'est surtout l'emploi de doses de Rayons X trop fortes ou trop souvent répétées ou encore appliquées avec une filtration insuffisante qui est le principal responsable des radionécroses. Au cours de traitements combinés au Radium + Rayons X + électrocoagulation on observe également de ces lésions. Ce facteur est en rapport étroit avec la technique employée. Le cas que nous citons page 76 était probablement dû à une dose exagérée produite par un traitement intense au Radium qui a suivi l'irradiation par les rayons X.

Mais à côté de ce fait, il y a aussi un facteur local important; le degré d'infection qui se trouve plus ou moins développé au niveau des muqueuses et plus particulièrement au niveau du larynx et qui est facilement accentué par la présence du néoplasme, favorise également la radionécrose. Dans ces cas, ce n'est pas la technique qui peut être incriminée.

Les tissus à renouvellement lent ou nul, tels que les muscles, le tissu collogène et le cartilage, très peu radiosensibles, accumulent l'effet des doses de rayons sans manifester de symptômes, jusqu'à ce que, le degré de tolérance ayant disparu et la cause déterminante survenant, l'accident radionécrotique brusque apparaît. Mais en l'absence de cause déterminante, la prédisposition des tissus semble durer indéfiniment.

Les tissus épithéliaux à renouvellement rapide ne font pas de radionécrose tardive (REGAUD).

L'oedème, l'épaississement et la desquamation de la peau que JUNGLING désigne comme « réaction roentgenienne proprement dite » est de peu d'importance pour lui.

HOFMEISTER (79) ne croit pas qu'on doive expliquer toutes ces lésions par une excès de dose. Il distingue les modifications subies par le larynx lui-même des lésions des tissus mous périlaryngés.

Les premières occasionneraient le danger de mort à cause de l'inflammation oedémateuse de la glotte, de l'asphyxie, de la dysphagie, et du danger de pneumonie après intervention chirurgicale.

Les secondes consistent en atrophie dégénératrice des tissus des muscles et même des glandes thyroïde et salivaires.

Mais HOFMEISTER insiste surtout sur l'oedème scléreux qui peut devenir dur comme le fer et sur les conséquences de cet état. Tant que ce tissu durci et nécrotique est sous couverture intacte, il n'y a pas de menace immédiate. Mais ce tissu présente de graves inconvénients en cas d'intervention chirurgicale. Si on est ultérieurement obligé de trachéotomiser, on se heurte à une cicatrice dure difficile à sectionner. En plus la présence de ce tissu nécrotique a une influence sur les suites opératoires: La nécrose devient alors rapidement apparente, même au cas où la cicatrisation se fait par première intention, fréquemment celle-ci est suivie par l'apparition d'une sécrétion acqueuse qui produit la nécrose des tissus aseptiques; celle-ci est suivie de l'infection de la plaie et aboutit aux gangrènes humides.

Tel est le tableau clinique dramatique de la nécrose cellulaire roentgenienne post-opératoire publié par HOFMEISTER. — JUNGLING est en cette question d'accord avec lui. Pour ces auteurs, les radiolésions tardives du larynx sont plus fréquentes qu'on ne le croit. L'absence de réactions graves dans les 4 semaines qui suivent le traitement aux Rayons X ne prouve pas que la dose n'était pas trop élevée, car même après une irradiation unique très bien supportée des réactions tardives mortelles peuvent se manifester.

* * *

II. Accidents observés avec la méthode des doses fractionnées.

Depuis l'introduction de la méthode des doses fractionnées, les complications et les accidents sont beaucoup plus rares, mais n'ont pas disparu complètement. COUTARD (53) a le mérite de les avoir étudiés d'une manière fort complète. Il a montré que les complications roentgeniennes sont d'autant plus graves que pour une même dose la durée totale du traitement a été plus courte, le nombre d'heures d'irradiation moindre, le faisceau du rayonnement moins sélectif.

Quels sont les accidents observés par lui? Nous allons les énumérer rapidement.

I. Complications locales immédiates.

1) *Oedèmes précoces* glandulaires (de la parotide par exemple).
Oedèmes précoces sous-cutanés mais non douloureux, pouvant passer à la chronicité.

2) *Oedèmes profonds* au niveau des muqueuses, laryngopharyngie apparaissant parfois avant la régression du néoplasme, pouvant occasionner des accidents dyspnéiques nécessitant la trachéotomie.

3) *Erythème* cutané plus ou moins intense.

4) *Enanthème* muqueux avec tendance à la chronicité.
Si ces deux réactions sont très précoces et très intenses elles indiquent une modification défavorable de la radiosensibilité du néoplasme et jouent un facteur important dans l'apparition des complications tardives.

5) *Hémorragies* précoces plus ou moins graves, succédant à une fonte du néoplasme ou à une congestion locale.

6) *Poussées inflammatoires ganglionnaires:* des poussées de température indiquant la nécessité de l'abandon ou de l'interruption du traitement.

7) *Sécheresse des muqueuses:* symptôme fréquemment observé s'accompagnant généralement d'absence ou d'épaississement de la salive, de perversion ou de perte complète du goût et de dysphagie qui précède la radiomucosite.

8) *Radio-épithélite et radioépidermite* sur lesquelles nous ne reviendrons plus, les ayant suffisamment décrites à leur place.

II. Complications locales tardives.

1) a) tendance à la chronicité des complications précédentes,

b) *atrophie cutanée* avec décoloration des téguments,
c) adhérence de la peau aux tissus profonds osseux ou cartilagineux,
d) *télangiectasies*, plus ou moins accentuées,
e) myosite chronique (simple rétraction musculaire ou épaississement important des muscles),
f) sensation de contractions musculaires douloureuses.

2) *Radiodermite* ulcéreuse.

3) *Ostéoradionécrose* ou *chondro-radionécrose* pouvant occasionner la mort par hémoragie ou infection.

4) Rupture tardive des parois vasculaires au voisinage d'une zone radionécrotique des parties molles.

5) Dilatation anévrismale des carotides (4 cas).

6) Névrites tardives avec amyotrophie et paralysie.

7) Surdité par sclérose du tympan, etc.

Tous ces accidents peuvent être observés, mais tous sont évitables en se servant des principes directeurs de l'irradiation indiqués plus haut. On surveillera et réduira l'intensité du traitement en allongeant d'autant plus la durée totale du traitement que les lésions néoplasiques sont plus étendues et que les surfaces d'entrée du rayonnement sont elles-mêmes plus grandes: 7.000 r en 30 jours au lieu de 20 jours, etc....

Enfin il est bon de prendre des mesures prophylactiques telles que: nettoyage approfondi des dents et des gencives, avulsion des dents en mauvais état du côté de la lésion. Ces soins dentaires suppriment la principale cause d'infection de la bouche enfermant sous une muqueuse saine la pièce osseuse qui ainsi n'est pas exposée à un milieu septique. On évite également l'ostéo et la chondro-nécrose tardive grâce à la résection des cartilages thyroïde et cricoïde du côté de la lésion.

III. Complications générales précoces et tardives.

Nous ne ferons que les énumérer rapidement:

1) *Troubles digestifs:* nausées, vomissements, diarrhées;

2) *Troubles hépatiques:* consistant en subictère passager avec augmentation de volume du foie avec sensation de tension locale, et accompagnés souvent de manifestations cutanées: érytheme noueux, urticaire, zona thoracique, abdominal ou brachial, éruptions eczématiformes palmaires et plantaires, congestion articulaire, sans influence sur la marche du traitement;

3) *Troubles cardiaques:* après 2—3 semaines ordinairement. Ils furent souvent un obstacle insurmontable à la continuation du traitement, surtout chez les malades âgés tels que nos cancéreux le sont souvent. Ils consistent en: asthénie, baisse de la tension artérielle maxima, avec tendance vers l'annulation de la tension différentielle, signes de myocardite aigue ou chronique. 2 cas de mort de COUTARD sont attribués à des phénomènes toxiques ou d'ordre réflexe à point de départ dans la région irradiée;

4) *Broncho-pneumonie* plus fréquente au moment de la radioépithélite;

5) *Baisse du poids du corps* souvent considérable (10 à 15 kilogr. en 1 mois), amaigrissement additionnel à la cachexie cancéreuse. Les malades qui ne reprennent par leur poids restent fragiles; toute affection intercurrente chez eux a une grande gravité.

* * *

D'après COUTARD « les complications générales résultent de modifications survenant dans toutes les cellules normales ou pathologiques, dans tous les tissus épithéliaux ou conjonctifs soumis à l'action des rayons. Ces modifications se traduisent par l'apparition de substances anormales toxiques pour l'organisme. Leur résorption, leur transformation par le foie, leur élimination par les reins ou la peau sont de peu d'importance pour de petits cancers; au contraire pour des néoplasmes étendus, de grandes surfaces d'entrée et de grandes masses de tissus irradiés, il n'en est pas de même. Les complications locales de la roentgenthérapie seront de plus en plus rares, alors que les complications générales seront pendant longtemps difficiles à éviter et graves parce qu'elles dépendent non seulement de la technique, mais surtout de l'état de résistance organique du patient ».

Cependant nous avons remarqué que même les réactions générales deviennent de plus en plus rares, si l'on fait les irradiations avec prudence et discernement. Toutefois il faut garder les malades sous un contrôle rigoureux, car quelquefois les réactions intenses de la muqueuse peuvent nécessiter la trachéotomie. C'est la raison pour laquelle nous ne traitons aucun malade atteint de cancer du larynx qui ne soit hospitalisé dans une clinique oto-rhino-laryngologique sous le contrôle du laryngologiste. Quant aux accidents graves locaux, tels que les nécroses, ils ne doivent plus se produire de nos jours. S'ils surviennent quand-même, on peut être certain que la technique employée était défectueuse. Et nous ne saurions mieux terminer cette étude sans rappeler la parole de TAPIA qui nous dit que « l'Idéal de la Thérapeutique consiste à soigner la maladie, en laissant au malade l'intégrité anatomique et fonctionnelle de son organisme ».

CONCLUSIONS.

1) En étudiant l'évolution de la roentgenthérapie des cancers de son origine jusqu'à nos jours, nous la voyons passer par des étapes successives de progrès continuels.

2) Elle aboutit en Allemagne à la méthode des doses massives appliquées en un temps court, basée, quant au dosage, sur l'unité de la dose cancéricide, basée elle-même sur l'unité de la dose érythème HED. Cependant les résultats de cette méthode en cancérothérapie sont absolument nuls.

3) Elle est actuellement remplacée dans le monde entier par la méthode de la dose fractionnée et étalée sur plusieurs semaines.

Cette méthode a son origine en France. Elle est basée sur l'augmentation de la tolérance de la peau par le fractionnement, ce qui permet de faire absorber au cancer une dose beaucoup plus forte qu'avec la dose unique. Elle est aussi beaucoup moins traumatisante pour le malade. Elle est en usage à Strasbourg depuis 1922 où elle fut introduite au Centre anticancéreux par notre maître, M. le Dr. GUNSETT, après quelques essais infructueux de la méthode des doses massives. Elle a été étudiée du point de vue biologique surtout à l'Institut du Radium à Paris par REGAUD et son école. Du point de vue pratique, REGAUD et COUTARD en particulier, ont eu le grand mérite d'avoir osé l'appliquer en dose très élevée en se basant sur une unité biologique nouvelle, la dose épidermicide créée par REGAUD.

4) La Roentgenthérapie profite des différences de radiosensibilité entre les tissus normaux et les tissus cancéreux pour obtenir la destruction des cellules-souche qui sont le point de départ du tissu cancéreux sans faire de lésions irréparables des tissus sains environnants. Plus l'intervalle thérapeutique utilisable entre les deux radiosensibilités est grand, plus le néoplasme sera radiosensible. Plus cet écart diminue, plus le cancer sera radiorésistant.

5) Dans beaucoup de cancers, l'image histologique nous donne de précieux renseignements sur leur radiosensibitité; cependant pour le cancer du larynx la question est très complexe.

Parmi les types histologiques, les épithéliomas spinocellulaires et les réticulo-endothéliomes nous ont paru être plus sensibles que les prismatiques, cylindriques et glandulaires. Néanmoins ces différences de radiosensibilité ne sont

pas toujours bien évidentes. Bien des facteurs que nous ne connaissons souvent pas encore ont une influence certaine sur la radiosensibilité des cancers du larynx.

6) La présence de ganglions est une complication redoutable. La difficulté de leur traitement est grande. Les métastases ganglionnaires cèdent moins bien que les lésions primitives.

7) Le développement des méthodes de roentgenthérapie des cancers du larynx reflète celui de la roentgenthérapie en général. A l'application de doses massives en un temps court, application encore en usage en Allemagne il y a peu de temps, a fait place actuellement dans le monde entier, l'application de doses fractionnées et étalées sur 15 à 30 jours et même 40 jours. La technique actuellement employée la plus en faveur est celle de l'Institut du Radium, telle que COUTARD l'a définie.

8) A Strasbourg dès 1922 le fractionnement des doses y a été pratiqué par notre maître, M. le Dr. GUNSETT. La méthode d'application y a évolué depuis par étapes. On peut entre 1922 et 1932 distinguer 4 époques:

a) La première de ces époques est caractérisée par l'application de la dose épidermicide de COUTARD, appliquée à une distance de 40 centimètres en 12 à 15 jours, et en séances de 2 heures de durée.

b) La deuxième est sensiblement identique à la précédente, sauf que la dose totale est ramenée à 4.500 r, et la durée des séances diminuée à une heure;

c) Pendant la troisième époque de 1927 à 1929 la dose totale est toujours de 4.500 r, mais elle est appliquée avec une distance focale de 30 centimètres en 10 à 15 jours, par séances d'une durée de 30 minutes et avec une intensité de 15 r par minute. Cette technique est analogue à celle que BORAK préconise actuellement.

d) De 1930 à 1931 enfin la technique est presque identique à celle de COUTARD, mais elle évite la réaction épidermicide en répartissant la dose entière de manière égale sur les deux côtés. Actuellement la méthode intégrale de COUTARD est mise à l'essai.

La plupart de nos cas ont subi une intervention chirurgicale préalable qui le plus souvent consistait en une laryngectomie partielle.

9) Les accidents étaient à l'époque de la dose massive en un temps court fort fréquents et redoutables, la crainte des nécroses des cartilages surtout, formant pour beaucoup d'auteurs l'écueil principal de la roentgenthérapie des cancers du larynx.

Avec la méthode des doses fractionnées, les accidents n'ont pas été supprimés, mais ils sont devenus exceptionnels. La radio-épidermite et la radio-épimucosite ne sont pas des accidents, mais des lésions passagères réversibles, néces-

saires pour obtenir la disparition du cancer. La radionécrose ne doit plus se produire du tout avec la technique moderne.

Les seuls dangers dont il faut encore tenir compte, ce sont:

a) des accidents cardio-vasculaires, surtout chez les vieillards, toujours à craindre quand on irradie largement des régions cervicales.

b) l'oedème du larynx qui peut survenir et demander la trachéotomie.

10) Il en résulte que tous les malades qui subissent la roentgenthérapie pour cancer du larynx doivent être hospitalisés dans une clinique oto-rhino-laryngologique où la collaboration constante entre le laryngologiste et le cancérologue est indispensable et permet de mener à bien le traitement moderne des cancers du larynx.

Le Président de thèse:
G. CANUYT.

Vu: le Doyen:
P. MERKLEN.

Vu et permis d'imprimer :
Strasbourg, le 4 novembre 1932.
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
J. DRESCH.

BIBLIOGRAPHIE.

Ire PARTIE — GÉNÉRALITÉS.

1 ALEXANDER : Wien. Klin. Woch. 1920, No 1, p. 13.

2 AMERSBACH : Zur Strahlenbehandlung des Kehlkopf- und Rachenkarzinoms (Deutsche Med. Woch. 1920, No 46, S. 1669).

3 ANCEL et WITTEMBERGER : La sensibilité d'une cellule aux Rayons X est-elle plus grande au cours de la mitose que pendant le repos ? (Soc. Biol. XCI, No 35, p. 127.)

4 CHRISTEN : Ueber die physikalischen Grundlagen der Tiefentherapie *(Strahlentherapie,* 1912, T. 1, p. 51).

— Ueber biologische Strahlenwirkungen *(Strahlentherapie,* 1919, Bd. 9, p. 590).

5 FAIREN : Quelques considérations biologiques sur les cancers qui s'aggravent après avoir été irradiés. *(Le Cancer,* T. VII, fasc. 2, 1930, p. 145.)

6 FERROUX R. et REGAUD : Est-il possible de stériliser le testicule du lapin adulte par une dose massive de Rayons X sans produire de lésions graves de la peau? *(C. R. Soc. de Biol.* T. 87, No 22, p. 380, Paris, 2 juil. 1927.)

7 A. GUNSETT : *Strahlentherapie,* 1915, vol. 5, p. 219.

— Considérations sur les doses en radiothérapie profonde. *(Journ. de Radiol.* 1911, T. 5, p. 543 et suiv.)

— Les unités quantitométriques dans la pratique de la Roentgenthérapie. Etat actuel de la question. (Arch. d'électr. méd., fév. 1927.)

— L'évaluation en unités r électrostatiques et en unité R. Solomon de réactions cutanées. *(Journ. de Radiol.* T. 13, No 6, juin 1929, p. 333—336.)

— Réactions cutanées mesurées en unités électrostatiques. (Journ. de Radiol. T. 14, No 5, 1930, p. 283—304.)

8 GUNSETT et MEYER : Variations de la sensibilité du tissu cutané humain et animal et de la glande génitale mâle du lapin en fonction de l'espacement du rayonnement. (C. R. Soc. Biol. T. C.-VII, p. 58, avril 1931.)

— La méthode du fractionnement de la dose dans la roent genthérapie des Cancers. Contribution à la question de l'influence de la durée des séances. Etude clinique et expérimentale. (Rivista di radiologia et fisica médica, anno III, vol. 5, 1931, p. 695—728.)

9 GUNSETT et SICHEL : Les effets dangereux des grosses doses données en peu de temps; les petites doses ont-elles un effet pernicieux; excitent-elles la croissance d'un néoplasme? (Congrès pour l'avancement des Sciences, 1924, *Journ. de Radiol.* T. 8, 1924, p. 481—508.)

10 HOLFELDER : Die Sättigungsmethode nach Pfahler und Kingerey. *(Strahlentherapie,* Bd. 42, p. 881—898.)

11 HOLTHUSEN : Die biologischen Grundlagen der Langzeitbehandlung. *(Strahlentherapie,* 1931, Bd. 42, S. 881—898.)

12 KROENIG et FRIEDRICH : Physikalische und Biologische Grundlagen der Strahlentherapie. (Urban u. Schwarzenberg 1918.)

13 LABORDE : Considérations sur la Curiethérapie des Cancers. *(Journ. de Radiol.,* août 1922, No 8, p. 349—368.)

— A propos de la radiorésistance acquise par les épithéliomas irradiés. (Presse Médicale, 1932, No 28, p. 537.)

14 LACASSAGNE : Action directe et action indirecte des radiations sur les tissus cancéreux. (Radiophysiol. et Radiothérapie, Vol. I, fasc. 2.)

— Les notions actuelles sur les processus histologiques de régression des cancers par les Rayons X et γ. (Paris Médical, févr. 1922.)

— Rôle de l'histologie dans l'appréciation de la radiosensibilité des cancers épithéliaux cutanés et cutanéo-muqueux. (Paris Médical, avril 1922.)

15 LAZARUS : Handbuch der gesamten Strahlenheilkunde. (Bergmann, München 1931.)

16 MIESCHER : Das Röntgenerytem. *(Strahlenth.,* 1924, T. 16. p. 333—371.)

— Einmalige Höchstdosis. *(Strahlentherapie,* 1929, Bd. 37, p. 17—30.)

— Carcinomtherapie mit superponierten (verzettelten) Roentgenstrahlungen *(Strahlentherapie,* Bd. 36, 1930, p. 134—169.)

17 MULLER : Ueber Stand und Ziele der Roentgentiefentherapie des Carzinoms. *(Strahlentherapie,* Bd. X, *1920.)*

— Experimentelle Untersuchungen über die biologische Wirksamkeit künstlich erzeugter Sekundärstrahlen.

18 NATHER et SCHINZ : Mitteilungen a. d. Grenzgebiete d. Med. u. Chir. (1923, Vol. 36, p. 620.)

19 NOGIER et REGAUD : Action comparée sur les cellules séminales du faisceau total de Rayons X et des rayons durs seuls. (Académie des Sciences, 1909.)

— Décroissance de la radiosensibilité des tumeurs malignes traitées par les doses successives et convenablement espacées de Rayons X : auto-immunisation contre les Rayons. (Soc. de Méd. de Lyon, juin 1914.)

— Sur l'auto-immunisation des tumeurs malignes contre les Rayons; déductions thérapeutiques. Danger du fractionnement des doses. (Journ. de Radiol., 1920, p. 232.)

20 REGAUD : Actions des rayons X sur les phénomènes de la vie cellulaire en général d'après les résultats obtenus sur l'Epithélium séminal. (C. R. *Soc. Biol.*, 22 XLI. 1906.)

— L'importance pour l'intensité des irradiations de la loi du carré des distances. *(Paris médical*, VI, 1920.)

— Une condition d'efficacité et d'inocuité dans la radiothérapie du cancer: égalité d'irradiation dans tout le néoplasme. *(Paris médical*, janv. 1920.)

— Principes de la curiethérapie des cancers épidermoïdes de la langue et du plancher de la bouche. (C. R. 5e Congrès Sté intern. de Chir., Paris, VII, 1920.)

— L'erreur de fractionnement, de l'espacement et de la répétition exagérée des doses dans la radiothérapie des cancers. *(Paris Médical*, fsv. 1922.)

— La radiosensibilité des néoplasmes malins dans ses relations avec les fluctuations de la multiplication cellulaire. (C. R. *Soc. Biol.*, 13. V. 1922.)

— Distribution chronologique rationnelle d'un traitement d'un cancer épithélial par les radiations. (C. R. *Soc. de Biol.*, 13. V. 1922.)

— Influence de la durée d'irradiation sur les effets déterminés dans les testicules par le radium. (C. R. *Soc. de Biol*, 8 avril 1922, T. 86, p. 787.)

— Sur la sensibilité du tissu osseux normal vis-à-vis des irradiations X et γ et sur le mécanisme de l'ostéoradionécrose. (C. R. *Soc. de Biol.*, T. 87, No 27, 1922.)

— De la période de latence dans les effets biologique des Rayons X et γ. Son application histo-physiologique. (Bull. de l'Acad. de Médecine, 1923, No 39, p. 375.)

— Sur la radio-imunisation des tissus cancéreux et sur le mécanisme de l'action des Rayons X et des Rayons du Radium sur les cellules et les tissus vivants en général. (Bull. de Médecine, 1924, No 20.)

— Quelques fondements radio-physiologiques de la radiothérapie des néoplasmes malins. *Paris médical*, 7. II. 1925, 113.)

— Quelques particularités de la vie des tissus cancéreux mises en évidence par la radiothérapie. *(Archives du Radium*, Vol. II, fasc. 3, p. 371—374.)

— Fondements rationnels, indications techniques et résultats généraux de la radiothérapie des cancers. (Congrès intern. de chirurgie, 22 juillet 1930.)

— Sur les principes radiophysiologiques de la radiothérapie des cancers. *Radiophysiol. et Radiothérapie*, Vol. II, fasc. 3, p. 319—353; *Acta Radiologica*, Vol. XI, fasc. 5, No 63, 15 nov. 1931.)

21 REGAUD et FERROUX : Discordance des effets des Rayons X, d'une part dans la peau, d'autre part dans le testicule, par le fractionnement des doses: diminution de l'efficacité dans le testicule. *(C. R. Soc. biol.*, 1927, T. 97, No 2, p. 431—436, et No 21, p. 330—333; *Zeitschr. f. Krebsforschung*, Bd. 32, 1930, fasc. 1—2.)

— Influence du facteur « temps » sur la stérilisation des lignées cellulaires normales et néoplasiques par la radiothérapie. (*Acta Radiologica* supplém. III, pars I, reproduit dans *Radiophysiologie* et *Radiothérapie*, vol. I, fasc. 3, p. 343; Congrès intern. de Radiol., Stockholm, 1928.)

— De l'action des radiations dans le traitement des cancers. (La question du cancer et de son traitement: Les éditions universitaires de Strasbourg, 1927, p. 7—11.)

— Sur la diversité des réactions des tissus traités par les Rayons X en rapport avec le facteur «temps» et sur la relativité de la dosimétrie biologique dans la roentgenthérapie des tumeurs malignes. (*Archives Institut du Radium*, vol. II, fasc. 3, 1931. Cf. Bibliographie, p. 312.)

22 REGAUD et LACASSAGNE : La cariocynèse est un moment de moindre résistance de la cellule aux radiations. (C. R. Soc. biol., T. 91, No 3, p. 172.)

— Effets histo-physiologiques des Rayons de Roentgen et de Becquerel-Curie sur les tissus adultes normaux des animaux supérieurs. (Radiophysiologie et Radiothérapie, vol. I, fasc. 1, Paris, 1927, p. 29.)

23 REGAUD, LACASSAGNE et FERROUX : Fondements physiologiques et techniques de la Radiothéropie des Cancers. (Maloine, édit.)

24 REGAUD et NOGIER : Stérilisation roentgennienne totale et définitive sans radiodermite des testicules de bélier adulte. Conditions de sa réalisation. (C. R. Soc. Biol. 1911, 70, p. 202.)

— Les effets produits sur la peau par les hautes doses des Rayons X sélectionnés par filtration à travers 304 millimètres d'Aluminium. Applications à la roentgenthérapie. (*Arch. d'électr. méd.*, T. 22, 1913, No 350, p. 49—66 ; Trad. en allemand: Strahlentherapie, II, p. 733—787.)

— Sur l'hypertrophie de la glande interstitielle du testicule consécutive à la castration unilatérale chez des animaux préalablement stérilisés par les Rayons X. (C. R. Assoc. des Anatomistes, Paris, 1921, p. 293.)

25 ROUSSY : L'orientation actuelle des idées sur le cancer. (Annales de Méd., T. 24, No 4, Nov. 1928.)

26 RUSS : Nature et action du Radium et des Rayons X sur les tumeurs malignes. (The Lancet, T. CCXXII, No 5669, 23 avril 1932, p. 874 et suiv.)

27 SCHINZ : Gegenwärtige Methoden der Krebsbestrahlung und ihre Erfolge: Verteilte Dosis. (*Strahlentherapie*, 1930, Vol. 37, p. 31—49.)

28 SCHINZ und SLOTOPOLSKY : Ueber die Wirkung der Röntgenstrahlen auf den in der Entwicklung begriffenen Hoden. (Archiv f. Mikr. Anat., 1924, S. 363.)

29 SCHINZ und ZUPPINGER : Travail statistique sur la roentgen-
— thérapie des tumeurs malignes. (Schw. Med. Woch., T. LXII, No 23, juin 1932, p. 545.)

30 SCHWARTZ : Ueber Desensibilisierung gegen Roentgen- und Radiumstrahlen. (Münch., Med. Woch., 1909, No 24.)

— Desensibilisierung und Sensibilisierung in der Roentgentherapie (in Rieder Rosenthal: Lehrbuch der Roentgenkunde, Bd. 3, Leipzig, 1922).

31 SCHWARZ : Ueber die theoretischen und praktischen Grundlagen einer Lang-schwach-Bestrahlungsmethode. (Strahlentherapie, Bd. 37, p. 709—718.)

32 SELDIN : Ueber die Wirkung der Roentgen- und Radiumstrahlen auf innere Organe und Gewebe. (Diss., Königsberg, 1904.)

— Fortschritte auf dem Gebiete der Roentgenstrahlen. (1904, T. 7, p. 322.)

33 SOKOLOFF B. : Contribution au problème de la radiosensibilité. (C. R. Soc. Biol., 1927, T. 97, p. 1620.)

34 SOLOMON : Précis de Radiothérapie. (p. 367 et suiv.)

35 TURNER : Behandlung des Larynxkarzinoms mit Radium. (Edinburg Medico-chirurgical Society, 4 march 1914 ; Journal de Radiologie, juin 1914.)

36 WETTERER : Handbuch der Röntgen- und Radiumtherapie. (2 vol., 1922 et 1928.)

37 ZABLOCKI : Phénomènes apportés par l'irradiation sur les tissus cutanés et la glande génitale du lapin en fonction du mode d'application du rayonnement et de l'état biologique de l'animal. (Thèse de la Faculté de Pharmacie de Strasbourg, 1931.)

II[e] PARTIE — CANCER DU LARYNX ET RAYONS.

38 BECK : Ueber die Strahlenbehandlung des Kehlkopfkrebses und ihre Gefahren. (Verh. d. Ges. deutscher Hals-, Nasen- und Ohrenärzte in Nürnberg, 1921, p. 79; Strahlentherapie, Bd. 19, S. 212.)

39 BECK und RAPP : Ueber die Strahlenbehandlung der malignen Geschwülste der oberen Luft- und Speisewege. (A. f. Laryng., 33, 1920, p. 159.)

40 BECLERE et VIOLET : Bull. d'oto., rhinol. et laryngol., 1904, No 7, p. 84.

41 BERARD et SARGNON : Radiothérapie dans les tumeurs ORL. Mode d'application et résultats. (Congrès de chir., oct. 1925.)

42 BORAK : Ueber die Coutard'sche Methode der Roentgentherapie des Krebses. (Wien. med. Woch., T. 81, No 51, p. 1677, et No 52, p. 1703, déc. 1931.)

— Ueber die epidermyolitische Bestrahlungsreaktion. (Fortschritte auf dem Gebiete der Roentgenstrahlen, Bd. 45, Heft 4, April 1932, S. 397—406.)

43 BREYRE : Traitement des néoplasmes de l'oreille, du nez et du larynx par les radiations. (Journal Belge de Radiologie, 1927, p. 389.)

— Le traitement du cancer du larynx (tiré à part).

44 BRUZZONE : Epitelioma della laringe in un giovane di sediciani. (Minerva Medica, 1927, T. 7, No 8, p. 297.)

45 CANUYT : Le traitement moderne du cancer. Essai d'une mise au point. (Gazette Médicale et Revue d'Hygiène sociale de Strasbourg, 1922, T. 80, No 6, p. 234—260.)

— Traitement du cancer du larynx par la laryngectomie partielle (laryngofissure; décortication du larynx; laryngostomie et trachéotomie) et par les Rayons X ou le Radium. (XVIIe Congrès français d'oto-rhino-laryngologie, Paris, 16—19 oct. 1929.)

— Epithélioma de la corde vocale droite ; thyrotomie et radiothérapie profonde; guérison maintenue depuis 5 ans. (Annales, Paris, 1927, T. 46, No 4, p. 383.)

— Le cancer du larynx. (Ann. mal. oreil. larynx, Paris, 1930, T. 49, No 5, p. 525—526.)

— La biopsie dans le cancer du larynx. Congrès de Madrid, octobre 1929: in Oto-rhino-laryngologie internationale et Journal belge d'oto-rhino-laryngologie.

— Traitement du cancer du larynx par la laryngectomie partielle et par les Rayons X ou le Radium. (Strasbourg Médical, mai 1930, p. 319—324; Archives int. laryng., 1929, No 10, p. 1153—1166.)

— Le traitement du cancer des larynx. (Le cancer, T. 7, fasc. 2, 1930, p. 83—94, Strasbourg Médical, juillet 1930; 3e cours de perfectionnement sur le cancer, Strasbourg: Le cancer du larynx.)

— Remarques sur le traitement du cancer du larynx: chirurgie et radiation. (Comm. au XVIIIe Congrès franç. d'oto-rhino-laryngol., Paris, oct. 1930.)

46 CARULIA : Contribucion al tratamiento Röntgen del. épitelioma de la laringe. (Rivista de Diagnostico y Tratamiento fisico, 1925, No 1.)

— Contribution au traitement roentgenthérapique de l'épithélioma du larynx. (Le cancer, T. VII, fasc. 2, 1930, p. 127.)

47 CARULIA RIERA et PELLICER SOLAS : Anotaciones al estudio, contribucion al tratamiento de la laringe. (Contribution au traitement de l'épithélioma du larynx.) (Rev. Diagn. Trat. Fisic. Barcelona, avril 1926, T. 2, No 6, p. 294—299.)

48 CHERIDJEAN : Contribution à l'étude du traitement des tumeurs malignes en oto-rhino-laryngologie. (Soc. suisse d'ORL., juin 1922.)

49 CHUITAN et KERGROHEN : Radiothérapie et Curiethérapie de quelques cas de cancer du larynx. (Arch. d'élect. méd., nov. 1925, année 33, No 511, p. 177.)

50 COLESCHI : Un cas de cancer laryngé guéri par radiothérapie profonde. (Journal Radiol., 1923, p. 390.) Altro caso di cancro della laringe guarito colla terapia profonde. (Arch. di. Rad. anno 2, p. 368, 1925.)

51 CORNIOLEY : Guérison par le Radium et les rayons X combinés d'un cancer inopérable du larynx. (Rev. médic. de la Suisse romande, No 9, juillet 1927, p. 552.)

52 COTTENOT : Un cas de guérison d'un épithélioma spino-cellulaire du larynx par les Rayons X. (Bull. et mém. de la Soc. de Radiol. méd. de France, No 80, juin 1921.)

— Evolution d'un lymphocytome laryngé, traité par la roentgenthérapie. (Archives médico-chirurgicales de l'appareil respiratoire, fasc. 5, T. I, octobre 1926.)

53 COUTARD : Un cas d'épithélioma spinocellulaire de la région latérale du pharynx avec adénopathie angulo-maxillaire traité et guéri par la radiothérapie. (Bull. de l'Ass. fr. pour l'étude des cancers, Paris, mars 1921, p. 160—184.)

— Sur les délais d'apparition et d'évolution des réactions de la peau et des muqueuses de la bouche et du pharynx, provoquées par les Rayons X. (C. R. Soc. Biol., Paris, 1922, T. 86, p. 1140.)

— Note préliminaire sur la radiographie du larynx normal et du larynx cancéreux. (Journ. belge Radiol., 1924, p. 287.)

— Die Roentgenbestrahlung der epithelialen Krebser der Tonsillengegend. (Strahlentherapie, Berlin, T. 33, p. 249 à 252, 1929.)

— Résumé des principes de technique roentgenthérapique des cancers profonds. (Archives de l'Institut du Radium, vol. 2, fasc. 3, 1931, p. 359, 368.) En lire la traduction allemande sous le titre suivant:

— Zusammenfassung der Grundlagen der Roentgentherapeutischen Technik des tiefliegenden Krebses. (Strahlentherapie, Congrès de Berlin, 1930.)

— Roentgenthérapie des épithéliomas de la région amygdalienne de l'hypopharynx et du larynx au cours des années 1920—1926. (Radiophysiol. et Radiothérapie, Vol. II, fasc. 4, 1932.)

54 COUTARD et BACLESSE : Utilisation du Radiodiagnostic au cours de la roentgenthérapie des cancers du larynx et de l'hypopharynx. (Comm. au 3e Congrès intern. de Radiologie, Paris, juillet 1931, résumée in Presse Médicale, 1931, No 79, 3 oct. 1931.)

55 COUTARD et DURAND : Cancer du sinus piriforme à début atypique. Traitement roentgenthérapique, guérison apparente. (Ann. de Mal. de l'oreille, du larynx, etc., Paris, Vol. 64, p. 849—851, 1927; Soc. Laryng. Hôp., Paris, 9 févr. 1927.)

56 COUTARD et HAUTANT : Résultats du traitement du cancer endo-laryngé par les Rayons X. (Ann. des Mal. de l'oreille, 1923, p. 962—971.)

— Traitement du cancer du larynx par les Rayons X. (Arch. d'Electr. Méd. 1924, p. 129.)

— Diagnostic clinique et radiologique de l'extension des cancers du larynx et du pharynx en vue de leur Roentgenthérapie. (Arch. Electr. Méd., 1924, p. 251, Congrès de Liège, juillet-août 1924.)

57 COUTARD et LAVEDAN : Troubles cardio-vasculaires déterminés par les Rayons X au cours du traitement des néoplasmes. (C. R. Soc. Biol., 25 mars 1922.)

58 COUTARD et VALAT : Considérations sur le cancer de la bande et de la cavité ventriculaire du larynx. (Ann. mal. de l'oreille, Paris, p. 469—512, mai 1927; Radiophysiologie et Radiothérapie (Arch. Inst. du Radium), Paris, 1928, I, No 2, p. 265—323.)

59 DOEDERLEIN W. : Sektionsbefunde nach kombinierter operativer und Strahlenbehandlung bei äusseren Kehlkopfkarzinom. (Beiträge z. anat. Physiol. Path. u. Therap. d. Ohres, Berlin, 1922—23, XIX, 163—171.)

60 DUCUING : Précis de Cancérologie. (Masson, édit., Paris, 1932.)

61 DUVEY : Contribution à l'étude du traitement roentgenthérapique des cancers du larynx. (Thèse de Bordeaux, 1928, No 75.)

62 ESCAT, DUCUING et RIGAUD : Résultats obtenus dans le traitement de 150 cancers du larynx par les radiations. (Le cancer, T. VII, fasc. 4, 1930, p. 121.)

63 FEUCHTINGER : 12 cas de tumeurs malignes des voies respiratoires supérieures traitées par les Rayons de Roentgen. (Soc. vienn. de laryngol, 6 déc. 1922, in Annales 1923.)

64 GALLUSER : Behandlung des Larynxkarzinoms. (Schw. med. Woch., An. LXII, No 23, p. 539, 4 juin 1932.)

65 GAUDUCHAUX, TIXIER et LEVESQUE : Radiothérapie du cancer du larynx: faits cliniques. (Annales des mal. de l'oreille, etc., 1928, p. 917.)

66 GIROD : Sur quelques cas d'épithéliomas du larynx traités avec succès par les Rayons X et la chirurgie. (Annales mal. oreille, etc., Paris, mai 1929, 48, No 5, p. 411.) Cancer glottique. (Thèse de Lyon, 1921—22.)

67 GRANET : Epithélioma spino-cellulaire du larynx guéri depuis trois ans. (Arch. ORL, Vol. VI, p. 1212, Sté fr. d'ORL, 1927.)

68 GREIS : Périchondrite laryngée à la suite de Roentgenthérapie. (Annales des mal. de l'oreille, etc., 1923, p. 919.)

69 A. GUNSETT : Neuf années de dose fractionnée et étalée dans la roentgenthérapie des cancers avec quelques remarques sur le dosage intravaginal dans la roentgenthérapie des cancers du col de l'utérus. (Journ. de Radiol. et d'électrol., T. XV, No 12, déc. 1931, Comm. au 3e Congrès int. de Radiol., Paris, 1931; Archives du centre anticancéreux de Strasbourg, No 2, 1930.)

— La Roentgen- et la curiethérapie des cancers extrinsèques du larynx. (Strasbourg Médical, 5 décembre 1930, p. 763—773; Archives du CAC de Strasbourg, 1930, No 2.) Le cancer, 1930, T. 7, fasc. 2; Journ. de Radiol. et d'Electrol., T. 15, No 3, 1931.

— Les indications actuelles dans le traitement du cancer. (Ligue Luxembourgeoise contre le cancer, No 1, d'après la conférence faite devant la Soc. des Sciences méd., 11 janv. 1931.)

— Résultats lointains du traitement roentgenthérapique par doses fractionnées du cancer du larynx. (Cahiers de Radiol. supplément de la Gazette méd. de France, mai 1932, No 9, p. 173; Roentgenpraxis, 1932, Bd. 4, H. 5, S. 214 bis 222.)

— Considérations sur le fractionnement de la dose dans la roentgenthérapie des cancers. Contribution à la question de la distance facale et de la durée d'irradiation. (Arch. d'électr. médic., juin 1932.)

70 GUNSETT et SICHEL: Résultats de la roentgenthérapie profonde du cancer. (Congrès de l'Assoc. franç. pour l'avancement des sciences. Montpellier, sept. 1922, L., XXXe année, No 10, p. 395—403 et 453—460.)

— Deux années de radiothérapie profonde du cancer. (Congrès de Bordeaux, 1923, Journal de Radiol., 1922, p. 458; 1923, p. 516.)

79 HAHN: Die Gefahren der Kehlkopfschädigungen durch Roentgenstrahlen. (Fortschr. f. Roentgen, 1924, Bd. 31, S. 425.)

72 HALBERSTAEDER: Veränderungen der Kehlkopfschleimhaut nach Roentgenbestrahlungen. (Berlin, Aerzte-Verein für Strahlenkunde, 11. Apr. 1926.)

73 HALBERSTAEDTER et SEIFFERT: Zur Strahlenbehandlung des Kehlkopfkarzinoms. (Strahlentherapie, Bd. 35, 1930, p. 518—522.)

74 HALBERSTAEDTER et VOGEL: Gefäss-Ektasen der Kehlkopfs-Schleimhaut nach Roentgenbestrahlung. (Acta Radiol., Vol. 8, fasc. 1, 2 févr. 1927.)

75 HALPHEN et COTTENOT: Un cas d'épithélioma spino-cellulaire du larynx guéri par la radiothérapie. (XXXIIIe congrès de la Soc. franç. d'ORL., 9—12 mai 1921.)

76 HAUTANT: A propos de la radionécrose des cartilages du larynx et de leur résection préalable. (Ann. Mal. des oreilles, 1927, No 12, p. 1198—1203.)

77 HINOGAR: Ce que l'on peut attendre aujourd'hui des traitements des cancers du larynx. (Le cancer, T. VII, fasc. 2, 1930, p. 138.)

78 HINTZE: Die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf den Knorpel der Erwachsenen. (Strahlentherapie, Bd. 17, 1924, S. 182.)

79 HOFMEISTER : Ueber tödlich verlaufende Röntgenschädigungen des Kehlkopfes. (Münch. Med. Woch., No 49, 8 déc. 1922, S. 1687.)

80 HOLFELDER : Strahlentherapie in der Oto-Rhino-Laryngologie: Radiologischer Teil. (Zeitschr. für Nasen- und Ohrenheilkunde, 1932.)

81 ISELIN : Schädigungen der Haut durch Roentgenlicht nach tiefen Bestrahlungen. (M. Med. Woch., 1912, p. 2260.)

82 JACKSON et CHEVALIER : Cancer of the larynx. (Annals of Surgery, janv. 1923.)

83 JACOD : Epithélioma de la base de la langue et du larynx: forme épiglottique guérison depuis 5 ans. (Soc. nat. de méd. et de Science méd. de Lyon, 13 juin 1930.)

— Epithélioma du vestibule laryngé: résultats éloignés du traitement. (C. R. Ass. franç. p. l'étude du cancer, 12 mai 1930.)

83a KAHLSTORF : Untersuchungen über die Hauttoleranz bei protrahiert fraktionnierter Roentgenbestrahlung. (Strahlentherapie, 1930, Bd. 38, S. 499—519.)

84 JESSEN : Accidents tardifs dus aux Rayons de Roentgen dans le larynx. (Réunions de la soc. danoise d'Oto-Rhino- Laryngol., 1925.)

85 JOLY : Roentgenthérapie du cancer du larynx. (Le Cancer, T. VII, fasc. 2, 1930, p. 95—106.)

86 JOVIN : Le traitement par les Rayons du cancer endolaryngé. (Annales, 1928, p. 883.)

87 JÜNGLING : Ueber Röntgenspätschädigungen des Kehlkopfes und Vorschläge zu deren Verhütung. (Strahlentherapie 1923, Bd. XV, No 1, S. 18.) (Münch. med. Wochenschr., No du 11 juin 1931.)

88 LACASSAGNE : Action directe et action indirecte des radiations sur les tissus cancéreux. (Radiophysiol. et Radiothérapie, Vol. I, fasc. 2.)

— Les notions actuelles sur les processus histologiques de régression des cancers traités par les Rayons X et γ. (Paris Médical, févr. 1922.)

— Rôle de l'histologie dans l'appréciation de la radiosensibilité des cancers épithéliaux cutanés et cutanéo-muqueux. (Paris Médical, avril 1922.)

89 LANNOIS et JACOB : Association de la Roentgenthérapie et de la chirurgie dans le traitement des cancers rhino-laryngologiques. (Annales des mal. de l'orreille, etc., 1925, p. 673.)

90 LAZORTHES : Contribution à l'étude du traitement de choix de cancers laryngés. (Thèse de Toulouse, 1932.)

91 LEDOUX : Radio et Radiumthérapie en oto-rhino-laryngologie. (Journal belge de Radiol., févr. 1922.)

— L'examen du sinus piriforme dans le cancer du larynx. (Le Cancer, T. VII, fasc. 2, 1930, p. 112—119.)

92 LEDOUX, LEBARD et DAUVILLIER : Sur la radiothérapie profonde. (Journ. de Radiol., T. 6, No 8, 1929.)

93 LEDOUX, LEBART, PIOT et GOUBERT : Deux observations de cancer du larynx traité par la radiothérapie pénétrante. (Bull. Soc. Rad. méd. de France, No 145, janv. 1928; Journal belge de Radiol., 1928, p. 445.)

94 LEDOUX et SLUYS : Traitement des cancers épithéliaux du larynx. (Le Cancer, Bruxelles, 1928, T. 5, No 1, p. 1027; JBR, 1928, p. 38.)

95 LEMAITRE : A propos du traitement des épithéliomas spinocellulaires. (Congrès intern. du cancer, août 1923.)

— Traitement du cancer du larynx. (Archives int. de laryngol., T. 1, févr. 1929.)

— Traitement du cancer du larynx: résultat du traitement par les radiations des 55 cas de cancer du larynx. (Le Cancer, T. VII, fasc. 2, 1930, p. 109.)

— Cancer du larynx. (Soc. Laryng. Hôpitaux, Paris, 17 mars 1930; Ann. mal. orreil. larynx, Paris, juillet 1930, 49, No 7, p. 759.)

96 LERMOYEZ et COUTARD : Cancer du larynx et Rayons X. (Annales ORL, Paris 1922, T. 41, p. 134—146.)

97 LEYSON et DIAZ : Criticas a la tragneotomia en el cancer laryngeo. (Bol. Inst. de med. exper. para elestud. 7 trat. des cancer. (Buenos-Aires 1924—25, I, p. 746—753.)

98 LUC : Contribution à l'application de la roentgenthérapie au traitement du cancer du larynx. (Annales, 1923, T. XIII, p. 955.)

99 MACKENTY : Cancer of larynx. (Archives of oto-laryngology, 1926, III, p. 205—305.)

100 MARSCHICK : Lésions du larynx dues aux Rayons X. (Annales Oto-rhino-laryng., 1922, p. 428.)

— Roentgenschädigung des Kehlkopfes. (Mon. f. Ohrenheil. und laryngo. Rhinol, Portsch. j. Hajch. Suppl. 1, 1921.)

101 MARTINO : Sobre et tratamiento quirurgico 4 radiothérapio del cancer de la laringe. (Bol. asist. Pub. nac., T. 20, p. 615—631, mai-juin 1930.)

102 MAYOUX : Association de la roentgenthérapie et de la chirurgie dans le traitement des épithéliomas du larynx. (Thèse de Lyon 1926.)

103 MEYER : Beiträge zur Behandlung der carcinoma laryngis. (Zentralblatt f. d. gesamte Radiol., Bd. II, H. 2, 1926.)

104 MOLINIE et GARCIN : Quatre cas de cancer du larynx traités par la radiothérapie profonde. (Comm. Médic. des Bouches-du-Rhône, 29 mai 1932, Marseille Médicale, 5 août 1931.)

105 MORBUIX : Faut-il renoncer aux pharyngo-laryngectomies pour cancer au profit des Rayons X et du Radium? (Bull. trim. Soc. Belge d'ORL., avril 1923.)

106 MOURE : Traitement du cancer du larynx. (Congrès d'oto-rhino-laryngol., 1922.) (Annales mal. oreille, avril 1923.)

107 MOURE et CANUYT : La laryngectomie totale, ses résultats dans la cure chirurgicale du cancer du larynx. (Bull. et mém. Soc. de Méd. et chir. de Bordeaux, 1919, p. 209-213.)

108 MOURE et HAUTANT : Etude préliminaire au traitement des tumeurs malignes par les Rayons X en oto-rhino-laryngologie. (Arch. électro-méd., 1922, p. 346.)

109 NURNBERGER : Die Tierexperimentellen Grundlagen zur Frage der Spätschädigungen durch Roentgenstrahlen. (Strahlentherapie, 1930, Bd. 37, p. 422—430.)

110 OMBREDANNE : Le cancer endolaryngé. L'hémilaryngectomie. (Masson et Cie, éditeurs, 1930.)

111 PARES : Roentgenthérapie du cancer du larynx. (Congrès ou l'Avanc. des Sciences. Annales 1922, p. 1172.)

112 DE PARREL : Le traitement du cancer endolaryngé. (L'évolution médico-chirurgicale, nov. 1923.)

113 RANCOAST : Observations sur le traitement des radiations du cancer du larynx. (Journ. de radiol. 1925, p. 158.)

114 PERTHES : La radiothérapie des tumeurs malignes. (Journ. de radiologie, T. VI, No 3, mars 1922.)

115 PODESTA PORTE : Le cancer rétrolaryngé. (Thèse de Lyon.)

116 PORTMANN : Traité de technique oto-rhino-laryngologique. (Masson, édit., 1930.)

117 PORTMANN et LACHAPELE : La Roentgenthérapie des tumeurs malignes en oto-rhino-laryngologie. (Journ. de Radiol. 1922, p. 396, et chez Maloine, édit., Paris, 1922.)

118 POSSATI : Un caso di carcinoma della laringe trattato colla roentgentherapia. (Arch. di Radiol. Anno 2, Fasc. 2—3, p. 390.)

119 M. POUGET : Cancer spino-cellulaire du larynx au début, traité et guéri depuis plus de 6 ans par la radiothérapie profonde. (Revue de Laryngologie d'otologie et rhinologie, 31 déc. 1929, No 24, p. 715.)

120 PRINZ : Ueber die Roentgenbehandlung des Kehlkopfkrebses. (Brun's Beiträge für klin. Chir., T. 135, fasc. 3, 1926.)

121 PROBEY : Traitement des néoplasmes en oto-rhino-laryngologie par le Radium et la roentgenthérapie. (Arch. intern. de laryng. — Oto-Rhino-Laryngol., T. 5, No 5, p. 538.)

— Le Radium et les Rayons X en Oto-rhino-laryngologie. (Archives d'oto-rhino-laryngol., 1926, p. 246—530.)

122 PROUST, MALLET et COLIEZ : Considérations sur l'emploi de la radiothérapie profonde dans le cancer. (Journ. de Radiol. 1922, p. 460, et Paris Médical, 7 févr. 1925.)

123 QUICK and JOHNSON : Statisties et Technies in the treatment of maligna neoplasmes of the larynx. (Ann. Journ. of Roentg., No IX, sept. 1922.)

124 QUIRET : Des lymphatiques de la région sous glottique du larynx. (Annales d'Anat. Pathol., mars 1926, p. 289.)

125 REGAUD, COUTARD et HAUTANT : Rapport sur la curiethérapie et la roentgenthérapie dans le cancer du larynx. (Ann. des mal. de l'oreille, etc., No 9, sept. 1922.)

— Curie et Roentgenthérapie dans le cancer du larynx. (Annales de laryngologie, 1922, No 9, p. 967.)

— Contribution au traitement des cancers endolaryngés par les Rayons X. (Congrès int. d'Otologie, Paris, 1922.)

126 REVERCHON et COUTARD : Lymphoépithélioma de l'hypopharynx traité par roentgenthérapie. (Bull. et Mémoires de la Soc. franç. d'O.R.L., Paris 1921, T. 10, p. 193—218.)

127 REVERCHON, WORMS et HIRTZ : Traitement des néoplasmes du larynx par la radiothérapie profonde. (Annales de laryngologie, Xe Congrès de Laryngologie, Paris, sept. 1922, p. 971.)

128 ROUGET : Cancer spinocellulaire traité et guéri par la radiothérapie profonde. (Annales O.R.L., 1923, p. 665.)

— Cancer spinocellulaire au début: guérison après 6 ans par radiothérapie profonde. (Revue de laryngol., 31 juill. 1929, p. 715.)

129 SAINT-CLAIR-THOMSON : Epithélioma du larynx et Rayons X. (Soc. Roy. de Méd. de Londres, 4, 1923, in : Annales des mal. de l'oreille, 1923, p. 1221.)

130 SOLOMON : Le radiothérapie profonde. (Masson, édit., Paris 1923.)

131 SALVADORI : La roentgenthérapie du cancer du larynx. (Arch. ital. di otol, etc., oct. 1926, T. 37, No 10, p. 541, et Clin. O.R.L. di Napoli, vol. 2, 1926.)

132 SARGNON : Néoplasmes malins du larynx traités par la chirurgie, le radium et les Rayons X. (Annales des mal. de l'oreille, 1923, p. 672.)

133 SARGNON et BERARD : Association de la laryngofissure, du radium et des Rayons X dans le traitement du cancer du larynx. (Annales des mal. de l'oreille, etc., T. 41, No 9. p. 914, sept. 1922.)

134 SCHAUDBERG : Lésions du larynx dues à la radiothérapie. (Annales O.R.L., 1925, p. 325.)

135 SCHEPEGRELL : Cancer du larynx guéri par les Rayons X. (Journal de laryngologie, 1903, No 11, p. 303.)

136 SCHMIDT : Kehlkopfgangraen als Roentgenspätschädigung. (Virchow's Archiv, 231, 1921, S. 557.)

137 SEGURA : A propos du traitement des cancers de l'épiglotte. (Congrès Soc. franç. de laryngologie, 1923.)

138 SCHMITZ : Beiträge zur Frage der Schädigungen des Kehlkopfes durch Roentgenstrahlen. (Strahlentherapie, 1923, Bd. XV.)

139 SLUYS : A propos du traitement radiothérapique du cancer épithélial du larynx. (Société de Radiologie médicale de France, No 147, mars 1928, p. 106.)

140 SOUCHEZ-LIEBAULT : Un cas de lymphosarcome traité et guéri depuis 15 mois par radiothérapie profonde. (Annales d'oto-rhino-laryngol., 1923, p. 665.)

141 STRANDBERG : Les lésions du larynx dues à la radiothérapie. (The Journal of Laryngology and Otology, août 1924, in: Annales des mal. de l'oreille, 1925, p. 325.)

142 SGLAUER : Lésions du larynx consécutives aux Rayons X. (Impression et exemples d'auteurs américains.) (Annales d'oto-rhino-laryngol., 1928, p. 715.

143 TAPIA : Traitement des cancers du larynx par la chirurgie et par les radiations Rayons X et le Radium. (Xe congrès d'oto-rhino-laryngol., Rev. de laryngol., Paris, 1928, T. XLIII, p. 988—990.)

— Danger des irradiations préopératoires. (Annales des mal. de l'oreille, 1925, p. 952.)

144 TEXIER : Sur un cas de sarcome du larynx traité par la radiothérapie profonde. (Arch. int. de Laryng., Otol., Rhinol. et Broncho-Oesophagosc., T. 5, No 1, p. 124.)

145 TEXIER et LEVESQUE : Epithélioma baso-cellulaire du larynx: traitement radiothérapique: guérison depuis 3 ans. (Annales d'oto-rhino-laryngol., 1926, p. 96.)

146 TONDORF : Röntgenschädigung des Kehlkopfes. (Zeitschrift für Hals-, Nasen- und Ohren-Krankheiten, T. 12, fasc. 1.)

147 TUCKER : Cancer of larynx. (Surgery, Gynecology and Obstetric, Philagelphia, in: Journ. belge, Radiol., p. 272, mars 1928.)

148 VAN RASSEN : Lésions du larynx produites par la Röntgentherapie. (Acta oto-laryngologica, T. VII, fasc. I, in Archives des mal. de l'oreille, 1925, p. 614.)

149 VON WENDEL : Die Röntgenbestrahlung des Kehlkopfkarzinoms. (Zentralblatt für Chirurgie, 1925, No 13, p. 701.)

150 WOLFF : Ueber Krebs und seine Behandlung. (Med. Woch., Bd. 27, No 40, 2 oct. 1931, p. 1466.)

151 ZUPPINGER : a) Maligne Parynx und Larynxtumoren. (Leipzig 1931.)
b) Traitement du carcinome. (Schweiz. Med. Wochenschrift, oct. 1931 et juin 1932, p. 547.)
c) Zeitschrift für Hals-, Nasen- und Ohren-Heilkunde, Bd. 28, S. 514, 1931).

152 ZUPPINGER und KAHLSTORF : Unsere Erfahrungen mit der protahiert-fraktionnierten Roentgenbestrahlung. (Strahlentherapie, 1930, Bd. 38, S. 246—250.)

TABLE DES MATIÈRES.

Page

INTRODUCTION 1

PREMIÈRE PARTIE.

LE DÉVELOPPEMENT DE LA RŒNTGENTHÉRAPIE EN GÉNÉRAL.

I. *Historique du Développement de la Technique en Roentgenthérapie* 5

1) Débuts de la Roentgenthérapie des cancers . 5

2) Méthode allemande 9

3) Méthode française 11

II. *Radiosensibilité en général* 18

III. *Radiosensibilité des cancers du larynx* 21

DEUXIÈME PARTIE.

DÉVELOPPEMENT DE LA RŒNTGENTHÉRAPIE DES CANCERS DU LARYNX.

I. *Historique* 33

1) Débuts de la Roentgenthérapie 35

2) Les Cancers du larynx en Allemagne . . . 40

3) Les Cancers du larynx en dehors de l'Institut du Radium 47

4) Les Cancers du larynx à l'Institut du Radium de Paris: Méthode de Regaud et de Coutard 59

5) Les Cancers du larynx au Centre anticancéreux de Strasbourg 67

II. *Complications et accidents de la roentgenthérapie des cancers laryngés* 85

III. *Conclusions* 93

IV. *Bibliographie* I